

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

Année 1938

N°

THÈSE

235

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**André ROLLAND**

Né le 9 Août 1912 à La Haye-Descartes (Indre-e-Loire)

---

# Contribution à l'étude des vaccinations associées

---

Président : M. TANON, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

---

1938



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

Année 1938

N° \_\_\_\_\_

# THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**André ROLLAND**

Né le 9 Août 1912 à La Haye-Descartes (Indre-e-Loire)

---

## **Contribution à l'étude des vaccinations associées**

---

Président : M. TANON, *Professeur*

PARIS  
LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ  
13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

---

1938

LE DOYEN.....

TIFFENEAU.

# I. — PROFESSEURS

|                                                                   | MM.                |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Anatomie .....                                                    | ROUVIERE.          |
| Physiologie .....                                                 | Léon BINET.        |
| Physique médicale .....                                           | STROHL.            |
| Chimie médicale .....                                             | DESGREZ.           |
| Bactériologie .....                                               | Robrt DEBRE.       |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale .....                | BRUMPT.            |
| Pathologie médicale et générale .....                             | BALDOUIN.          |
| Pathologie médicale .....                                         | ABRAMI.            |
| Pathologie chirurgicale .....                                     | CHEVASSU.          |
| Anatomie pathologique .....                                       | ROUSSY.            |
| Histologie .....                                                  | CHAMPY.            |
| Pharmacologie et matière médicale .....                           | TIFFENEAU.         |
| Thérapeutique .....                                               | HARVIA.            |
| Hygiène et médecine préventive .....                              | TANON.             |
| Médecine légale .....                                             | BALTHAZARD.        |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....                  | LAIGNEL-LAVASTINE. |
| Pathologie expérimentale et comparée .....                        | FIESSINGER.        |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....                    | CHIRAY             |
| Clinique médicale .....                                           | LOEPER.            |
| » .....                                                           | CARNOT.            |
| » .....                                                           | CLERC.             |
| » .....                                                           | Marcel LABBÉ.      |
| Hygiène et clinique de la première enfance .....                  | LEREBoullet.       |
| Clinique des maladies des enfants .....                           | NOBECOURT.         |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.... | H. CLAUDE.         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....             | GOUGEROT.          |
| Clinique des maladies du système nerveux.....                     | GULLAIN.           |
| Clinique des maladies infectieuses .....                          | LEMIERRE.          |
| Clinique chirurgicale .....                                       | CUNEO.             |
| » .....                                                           | GOSSET.            |
| » .....                                                           | GREGOIRE.          |
| » .....                                                           | LENORMANT.         |
| Clinique ophtalmologique .....                                    | TERRIEN.           |
| Clinique urologique .....                                         | MARION.            |
| Clinique d'accouchements .....                                    | LEVY-SOLAL         |
| » .....                                                           | COUVELAIRE.        |
| » .....                                                           | FEANNIN.           |
| Clinique gynécologique .....                                      | MOCQUOT.           |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....               | OMBREDANNE.        |
| Clinique thérapeutique médicale .....                             | RATHERY.           |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                           | LEMAITRE.          |
| Clinique thérapeutique chirurgicale .....                         | Pierre DUVAL.      |
| Clinique propédeutique .....                                      | Maurice VILLARET.  |
| Clinique de la Tuberculose .....                                  | BEZANÇON.          |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte .....              | MATHIEU.           |
| Cardiologie clinique .....                                        | LAUBRY.            |
| Professeurs sans chaire .....                                     | HOVELACQUE.        |
| » .....                                                           | MULON.             |
| » .....                                                           | OLIVIER.           |
| » .....                                                           | VERNE.             |



## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

|                                 |                       |
|---------------------------------|-----------------------|
| AMELINE . . . . .               | Pathologie chirurgic. |
| BARIETY . . . . .               | Pathologie médicale.  |
| BENARD (Henri) . . . . .        | Pathologie médicale.  |
| Jstin BESANÇON . . . . .        | Hydrologie.           |
| BERNARD (Etienne) . . . . .     | Pathologie médicale.  |
| BOULIN . . . . .                | Pathologie médicale.  |
| BULLIARD . . . . .              | Histologie.           |
| CATHALA . . . . .               | Pathologie médicale.  |
| CHEVALIER . . . . .             | Pathologie médicale.  |
| COSTE . . . . .                 | Pathologie médicale.  |
| DOGNON . . . . .                | Physique.             |
| FEY . . . . .                   | Urologie.             |
| FUNCK . . . . .                 | Pathologie chirurgic. |
| GALLIARD . . . . .              | Parasitologie.        |
| GASTINEL . . . . .              | Bactériologie.        |
| DE GAUDART D'ALLAINES . . . . . | Pathologie chirurgic. |
| DE GENNES . . . . .             | Pathologie médicale.  |
| GAYET . . . . .                 | Physiologie.          |
| GIROUD . . . . .                | Histologie.           |
| HAGUENAU . . . . .              | Pathologie médicale.  |
| HALPHEN . . . . .               | Oto-Rhino-Laryngol.   |
| HAZARD . . . . .                | Pharmacologie.        |
| HUGUENIN . . . . .              | Anat. pathologique.   |
| JOANNON . . . . .               | Hygiène.              |
| LACOMME . . . . .               | Obstétrique.          |

MM.

|                           |                        |
|---------------------------|------------------------|
| LANTUEJOUL . . . . .      | Obstétrique.           |
| LAROCHE (Guy) . . . . .   | Pathologie médicale.   |
| LELONG . . . . .          | Pathol. expérimentale. |
| LEMAIRE . . . . .         | Pathologie chirurgic.  |
| LEVEUF . . . . .          | Pharmacologie.         |
| Mil J. LEVY . . . . .     | Neurol. et Psychiatrie |
| LEVY-VALENSI . . . . .    | Pathologie chirurgic.  |
| MENEGAUX . . . . .        | Pathologie médicale.   |
| MOLLARET . . . . .        | Pathologie médicale.   |
| MOREAU . . . . .          | Pathologie chirurgic.  |
| MOULONGUET . . . . .      | Pathologie médicale.   |
| MOUQUIN . . . . .         | Anat. pathologique.    |
| OBEPUING . . . . .        | Pathologie chirurgic.  |
| PETIT-DUTAILLIS . . . . . | Médecine légale.       |
| PIEDELIEVRE . . . . .     | Obstétrique.           |
| PORTES . . . . .          | Ophthalmologie.        |
| RENARD . . . . .          | Physiologie.           |
| RICHET . . . . .          | Chimie biologique.     |
| SANNIE . . . . .          | Pathologie chirurgic.  |
| SENEQUE . . . . .         | Pathol. expérimentale  |
| TROISIER . . . . .        | Pathologie médicale.   |
| TURPIN . . . . .          | Obstétrique.           |
| VIGNES . . . . .          | Pathologie médicale.   |
| WILMOTH . . . . .         | Pathol chirurgic.      |

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| ALGLAVE . . . . .       | Physiologie.          |
| BUSQUET . . . . .       | Pathologie chirurgic. |
| CHAILLEY-BERT . . . . . | Pharmacologie.        |

MM.

|                         |                     |
|-------------------------|---------------------|
| LEROUX . . . . .        | Anat. pathologique. |
| NEVEU-LEMAIRE . . . . . | Parasitologie.      |
| PHILIBERT . . . . .     | Bactériologie.      |

## IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.

|                                 |                      |
|---------------------------------|----------------------|
| ALAJOUANINE . . . . .           | } Clinique médicale. |
| AUBERTIN . . . . .              |                      |
| BRULÉ . . . . .                 |                      |
| CHABROL . . . . .               |                      |
| DONZELOT . . . . .              |                      |
| DUVOIR . . . . .                |                      |
| LIAN . . . . .                  |                      |
| PASTEUR-VALLERY-RADOT . . . . . |                      |
| SEZARY . . . . .                |                      |

MM

|                       |                          |
|-----------------------|--------------------------|
| BASSET . . . . .      | } Clinique Chirurgicale. |
| BROCQ . . . . .       |                          |
| CADENAT . . . . .     |                          |
| GATELLIER . . . . .   |                          |
| HEITZ-BOYER . . . . . |                          |
| MOURE . . . . .       |                          |
| QUENU . . . . .       |                          |
| SCHWARTZ . . . . .    |                          |
| VELTER . . . . .      |                          |
| ECALLE . . . . .      | } Clinique obstétricale. |
| LE LORIER . . . . .   |                          |
| METZGER . . . . .     |                          |
| GUBENIOT . . . . .    |                          |

## V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

|                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé | Education physique.  |
| LEDOUX-LEBARD .....   | Radiologie clinique. |
| PHILBERT, agrégé .... | Microbiologie.       |
| RUPPE .....           | Stomatologie.        |
| WEIL-HALLÉ .....      | Puériculture.        |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MON PÈRE  
LE DOCTEUR ROLLAND

*Qui fut mon premier maître, dont les conseils  
et la haute conscience professionnelle sont  
pour moi des exemples dont je voudrais me  
montrer digne.*

A MA MÈRE

*Gage d'amour filial.*

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène et Médecine préventive  
Professeur de Clinique coloniale  
Conseiller technique du Ministre de la Santé publique  
Inspecteur général  
des Services techniques d'hygiène de la Préfecture de Police  
Membre de l'Académie de Médecine  
Officier de la Légion d'honneur

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la  
présidence de cette thèse. Hommage res-  
pectueux et reconnaissant.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE TOURS

M. LE DOCTEUR LAPEYRE (*in memoriam*)

M. LE DOCTEUR GUILLAUME-LOUIS

M. LE DOCTEUR DENOYELLE

M. LE DOCTEUR BONNIN

M. LE DOCTEUR FAIX

M. LE DOCTEUR HUC

M. LE DOCTEUR MAGNAN

M. LE DOCTEUR ROY

M. LE DOCTEUR ANTOINE VIALLE



## INTRODUCTION

On a voulu multiplier les vaccinations en ajoutant aux immunisations déjà existantes celles plus récentes faites à l'aide des anatoxines. Mais les difficultés de la réalisation pratique se trouvent de ce fait très accrues.

Dans un programme publié il y a quelque temps et appliqué à l'immunisation d'infirmières aux Etats-Unis, on ne compte pas moins de douze injections successives de vaccins. Un tel programme d'action préventive est, sinon impossible à exécuter dans la pratique courante, du moins très difficile à faire accepter du public et, par conséquent, d'une généralisation peu commode.

Nous allons nous efforcer de montrer dans ce travail que la méthode des vaccinations associées permet de réduire en grande partie ces difficultés.

Non seulement cette méthode se recommande par sa simplicité, mais encore par son efficacité et son inocuité.

Nous nous efforcerons de montrer tous les avantages que cette méthode présente au point de

vue des diverses immunités qu'elle permet d'obtenir et tout ce que l'on est en droit d'attendre d'elle.

Basée sur l'emploi simultané de différents antigènes, elle devint possible depuis la découverte de l'anatoxine par Ramon. Cette anatoxine fut accueillie au début de son emploi avec scepticisme, mais le temps se chargea de faire justice des critiques qui avaient été formulées contre la vaccination par cette nouvelle substance immunisante.

La vaccination par l'anatoxine s'est propagée en France et à l'étranger ; elle connaît à l'heure actuelle un essor mondial.

Il est très souhaitable que la méthode des vaccinations associées connaisse dans un avenir très prochain un succès semblable.

## HISTORIQUE

C'est en 1924 que Ramon eut l'occasion de faire une constatation essentielle de laquelle devait découler le principe des vaccinations associées : lorsqu'on fait à des chevaux des injections sous-cutanées, à doses croissantes, d'antigène diphtérique, la proportion d'antitoxine dans leur sérum augmente progressivement jusqu'à un certain degré. Quelle que soit la variété des facteurs que l'on mette en jeu pour la faire augmenter, la richesse du sérum en antitoxine reste stationnaire. Au bout de quelques semaines elle baisse, souvent assez rapidement pour ne plus remonter dans la suite.

Cependant, les chevaux qui présentaient un abcès au niveau d'une des dernières injections d'antigène, donnaient un sérum plus riche en antitoxine.

Après avoir reconnu la relation de cause à effet qui existe entre l'abcès et la richesse du sérum en antitoxine, Ramon chercha une substance irritante capable de donner un abcès aseptique, et après de nombreuses recherches, son choix s'arrêta sur l'emploi du tapioca pulvérisé et stérilisé. Puis, en col-

laboration avec Zoeller, cette méthode fut essayée chez l'homme, mais elle dut vite être abandonnée à cause des vives réactions qu'elle occasionnait.

C'est alors que ces deux auteurs eurent l'idée de remplacer l'action irritante du tapioca par la réaction que produit dans l'organisme humain l'injection de vaccin antityphoparatyphique. Les résultats obtenus prouvèrent le bien-fondé de leurs hypothèses et montrèrent du même coup que l'association des deux vaccins : antityphoparatyphique et antidiphthérique, bien loin de se nuire, renforçait, au contraire, l'activité de l'anatoxine sans gêner l'action antigénique du T.A.B.

Le principe des vaccinations associées était découvert, qui condamnait par le fait même la théorie de la concurrence des antigènes. Les auteurs allemands Friedberger, Michaelis, Socks, etc., soutenaient, en effet, que l'injection du mélange de deux antigènes ne donnait lieu à l'apparition que d'un seul anticorps, ou bien empêchait en grande partie la production du second.

Les faits permettent de substituer à cette théorie celle de la coopération dans l'action des antigènes que Ramon appela théorie de la synergie des antigènes.

Rapidement la méthode des vaccinations associées entra dans la pratique, tant dans les milieux

civils avec Zoeller, Martin, Loiseau et Laffaille, que dans les milieux militaires avec Dopfer, Meersse-mann, Fricker et Farrabouc.

Sous l'initiative du médecin-général inspecteur Rouvillois, la vaccination triple antityphoïdique-antitétanique-antidiphtérique est à l'étude.

Ajoutons que le 20 février 1936 la Chambre des Députés adoptait le projet de loi tendant à rendre obligatoire la vaccination par l'anatoxine diphtérique.

A l'étranger, par contre, les vaccinations associées commencent à peine à être employées, car la théorie de la concurrence des antigènes y régnait encore ces dernières années.

Cependant, sous l'influence des hygiénistes, la méthode est appelée à un grand développement comme en font foi les rapports favorables du major Kitchen (Fort-Shéridan), Anson B. Ingels (U.S.A.), Tsin (Chine), Saki et Stetkiewicz (Pologne), David (Roumanie).

Dans d'autres pays, notamment en U.R.S.S., la question des vaccinations associées est actuellement l'objet d'essais qui, sans nul doute, aboutiront dans un délai proche à l'emploi systématique de cette méthode.



## PREMIERS ESSAIS DE VACCINATIONS ASSOCIÉES

En janvier 1926, Loiseau et Laffaille, qui s'étaient attachés avec L. Martin à l'immunisation antidiphtérique de l'enfant depuis 1924, furent appelés dans une importante école d'infirmières où la fréquence des cas de diphtérie observés chez les élèves stagiaires dans les services de contagieux imposait de toute urgence des mesures efficaces de prophylaxie.

La réaction de Schick était positive chez 45 élèves sur 71, soit dans une proportion de 63 %. Sur ces 45, 37 seulement reçurent la dose vaccinale complète en 3 injections de 0,5 cc., 1 cc. et 1,5 cc. d'anatoxine antidiphtérique. Dix-sept jours après la troisième injection, une seule élève avait encore une réaction de Schick faiblement positive, c'est-à-dire que l'immunisation antidiphtérique était acquise dans une proportion de 97 %. La vaccination ne s'accompagna d'aucun accident sérieux.

Une élève qui avait reçu une seule injection fut

atteinte d'angine diphtérique qui guérit sans que l'on ait eu besoin de recourir à la sérothérapie.

Devant ce résultat, la Direction demanda d'assurer la vaccination à chaque rentrée des nouvelles élèves. Mais les auteurs se heurtèrent à de sérieuses vaccinations antivariolique, antityphoparatyphique et à la cuti-réaction à la tuberculine obligatoires. Tout ceci nécessitait en tout neuf opérations qui, avec les réactions post-vaccinales possibles, ne pouvaient que troubler le bon fonctionnement de l'école surtout à cette époque de prise de contact avec des éléments nouveaux. Il aurait fallu différer les vaccinations si les expériences de Ramon et Zoeller n'avaient apporté la méthode des vaccinations associées.

Dix-sept élèves furent vaccinées par le mélange anatoxine T.A.B. et présentèrent trois semaines après la dernière injection une réaction de Schick négative.

De plus, la bénignité des réactions observées levaient les dernières hésitations, et en janvier 1927 la méthode était définitivement acquise.

## INDICATION DES VACCINATIONS ASSOCIÉES

Les indications des vaccinations associées découlent de leur principe même, des exigences des diverses prophylaxies et des circonstances. Chaque fois que faire se peut et même systématiquement il y a lieu de mettre en œuvre les vaccinations associées.

Combien de fois le praticien se trouve-t-il en présence d'angines suspectes ? Dans le doute ce n'est pas l'abstention qui doit être la règle. Il est préférable de faire du sérum pour une angine non diphtérique plutôt que d'attendre l'apparition des symptômes qui permettront de faire le diagnostic d'une façon indubitable.

Mais si plus tard le même sujet contracte vraiment la diphtérie, on sait les inconvénients qu'il y a à refaire une nouvelle injection de sérum. Il faut désensibiliser l'organisme, alors que le temps presse et que de fortes doses doivent être injectées d'emblée. Tout cela fait perdre un temps précieux, nuisible peut-être à l'évolution de la maladie.

Il faut aussi savoir que des parents peuvent nier l'injection antérieure de sérum dans leur ardent désir de voir effectuer rapidement une nouvelle injection qui, dans leur esprit, ne peut avoir aucune action néfaste.

\*  
\* \*

Il est relativement facile de faire accepter aux familles la vaccination contre la diphtérie qui demeure une des graves craintes des parents avertis ; il est plus malaisé de faire admettre la vaccination contre la typhoïde. Les réactions vives obtenues avec les premiers vaccins restent dans la mémoire du public.

Il existe deux notions classiques : la rareté et la bénignité de la typhoïde chez l'enfant. Ces deux données sont-elles exactes, ou plus exactement dans quelle mesure le sont-elles ? C'est ce qu'ont bien montré Ramon et Cambessedès (1).

Chez le nourrisson la maladie est trop souvent méconnue parce que masquée sous une symptomatologie d'emprunt. En effet, dans 80 % des cas, les taches rosées manquent, et ce fait serait d'ailleurs

(1) Rev. Française de Pédiat., t. I, n° 2, 1933.

un cas de gravité. La fièvre typhoïde est beaucoup plus rare dans l'enfance qu'à l'état adulte, mais les cas révélés par les statistiques sont d'une proportion notable.

De plus, en temps d'épidémie, les chiffres de la mortalité infantile tendent à se rapprocher de ceux de l'adulte.

Voici un relevé des cas de fièvre typhoïde en 1931 dans la région parisienne :

| 0 à 10 ans | 11 à 20 ans | 21 à 30 ans | 31 à 41 ans |
|------------|-------------|-------------|-------------|
| —          | —           | —           | —           |
| 64         | 139         | 141         | 83          |
|            | 41 à 50 ans | 51 à 60 ans | au delà     |
|            | —           | —           | —           |
|            | 32          | 12          | 9           |

Le nombre des cas de 11 à 20 ans est à peu près égal à ceux de 21 à 30 ans et nettement supérieur à ceux des autres âges.

Le chiffre publié de 3 pour l'âge de 0 à 2 ans doit être accepté avec réserves à cause des cas méconnus, c'est pourquoi le chiffre de 64 doit être au-dessous de la réalité.

Les travaux entrepris à l'Hôpital Cl.-Bernard montrent que l'allergie typhique de l'enfant est

moindre que celle de l'adulte. L'induration papuleuse, preuve de l'allergie, obtenue par l'intradermo-réaction avec un antigène éberthien, est exceptionnelle chez le nourrisson, rare et minime chez l'enfant de 2 à 6 ans. Au delà elle apparaît bien qu'à un degré moins marqué que chez l'adulte. Ce n'est que vers 15 ans qu'elle est équivalente à celle de l'adulte. Il paraît bien que l'organisme de l'enfant, loin d'être immunisé contre les infections typhiques, doit être considéré au contraire comme étant seulement au début de l'acquisition progressive de son état de défense.

Dès lors, la vaccination qui augmente manifestement l'état allergique est de la logique.

\*  
\* \*

La vaccination antitétanique doit entrer aussi dans le cadre des vaccinations associées. De nombreuses discussions ont montré la difficulté des indications de la sérothérapie antitétanique. Certaines plaies de par leur nature ou leurs conditions de souillure (1) commandent sans hésitation l'injection préventive de sérum. Mais combien de blessures lé-

(1) Tanon et Cambessèdes, *Rev. Franç. de Puériculture*, t. II, n° 5, 1934.

gères, plus ou moins souillées, laissent le praticien dans l'embarras sur la question de l'opportunité de la sérothérapie préventive. Les indications de la sérothérapie ne peuvent être codifiées, et très souvent la conduite à tenir ne relève que de la conscience du médecin.

La vaccination éviterait bien des embarras et des dangers. Une telle immunisation trouve son application dans les collectivités industrielles exposées à l'infection tétanique. Mais il n'y a pas que l'adulte qui paie un tribut au tétanos. Les enfants et les adolescents doivent être vaccinés.

Très souvent chez ceux-ci se pose le problème délicat des indications de la sérothérapie préventive contre le tétanos à propos des plaies si nombreuses et souvent légères qu'ils peuvent se faire dans leurs chutes lors de leurs jeux. Ce problème se pose actuellement avec plus d'acuité à cause des associations de jeunes tels que scouts, colonies de vacances, camping, etc. Certes, il faut savoir négliger les plaies légères et de surface, mais où commence le degré de gravité qui commande l'injection de sérum ?

On ne saurait donc être trop prudent à cet égard et ne pas omettre la sérothérapie préventive de l'enfant pour des blessures parfois peu importantes en elles-mêmes.

Mais, par ailleurs, faire à des enfants du sérum sans considération, c'est s'exposer à des accidents, tout au moins à ceux consécutifs à des injections répétées, lorsque la nécessité s'en rencontrera par la suite, d'un traitement par le sérum antitétanique ou antidiphthérique.

\*  
\* \*

Ces trois indications des vaccinations sont, sans aucun doute, d'une importance extrême puisqu'elles visent trois maladies parmi les plus graves.

Dans la pratique, il serait très difficile, sinon impossible, de faire accepter ces trois vaccinations qui demandent au minimum neuf injections.

Mais ces difficultés se trouvent levées par l'emploi de la méthode des vaccinations associées qui permettra d'obtenir par trois injections seulement les mêmes résultats, voire meilleurs.

## TECHNIQUE DES VACCINATIONS ASSOCIÉES

La technique des vaccinations associées est extrêmement simple ; mais cette simplicité ne doit pas faire exclure certaines précautions grâce auxquelles on sera sûr de retirer de la vaccination tous les fruits qu'on a le droit d'en attendre.

Les injections seront faites dans la région sus-épineuse gauche après aseptie de la peau avec un tampon imbibé d'alcool à 90°. Si l'on effectue des vaccinations en série, on se servira d'un tampon par sujet.

Le choix du matériel demande aussi quelques soins. Après plus de dix ans de pratique des vaccinations associées, Loiseau et Laffaille (1) conseillent l'emploi d'aiguilles courtes (15 mm.) et fines (6/10 mm.) stérilisées par ébullition dans une solution de borate de soude à 2 %. Pour les vaccinations en série, dans les écoles par exemple, ces mêmes auteurs indiquent les précautions qu'ils prennent.

(1) Mouvement Sanitaire, mai 1937.

Les aiguilles stérilisées sont placées dans de l'alcool à 90° pendant la séance et changées après chaque sujet ; elles seront manipulées uniquement à la pince. Il est nécessaire dans ce cas d'avoir un jeu assez important d'aiguilles : 25 environ pour 100 sujet, de manière que la stérilité des aiguilles se maintienne pendant la séance par le trempage dans l'alcool. Les seringues et les aiguilles seront employées uniquement pour la vaccination.

A chaque rentrée scolaire, tous les membres de la collectivité scolaire, qu'ils aient été vaccinés ou non, sont éprouvés par la réaction de Schick.

Si le Schick est négatif, les sujets sont soumis à la seule vaccination antityphoparatyphique, sauf ceux ayant eu la fièvre typhoïde ou ayant été vaccinés antérieurement, ou présentant des contre-indications, dont nous parlerons ultérieurement. La vaccination associée est réservée aux sujets à Schick positif et non immunisés contre les infections typhoïdiques.

Il est préférable que la vaccination ait lieu si possible à la fin de l'après-midi, pour que les vaccinés puissent se coucher immédiatement après la séance. Le repas du soir est remplacé par un potage léger, un peu de confitures et une infusion chaude. La température, enfin, est prise le soir. Le repos au lit ou à la chambre sera de rigueur le lendemain

et la température sera prise également le matin et le soir.

Le soir de la vaccination, Dreyfus-Sée conseille l'administration d'un antipyrétique léger.

Enfin il sera bon de faire un petit pansement local pour éviter les infections de grattage toujours possible chez les enfants indociles.

Grâce à ces précautions les incidents sont toujours réduits au minimum chez des sujets particulièrement sensibles aux vaccinations.

Si la première injection est suivie de réactions particulièrement violentes ou de symptômes pouvant faire penser à la moindre complication vaccinale, il faudra surseoir aux injections ultérieures.

Enfin, six semaines après la dernière injection, on pratique une réaction de Schick de contrôle. Si la réaction est encore positive, une injection complémentaire réalisera une immunisation complète.



## POSOLOGIE DES VACCINATIONS ASSOCIÉES

C'est Ramon, créateur de l'anatoxine, qui a établi, après de nombreux essais avec Zoeller, la posologie que l'on doit employer pour les vaccinations associées.

### I. — *Vaccination antidiphtérique-antitétanique.*

La vaccination se fait à l'aide de trois injections espacées de trois semaines d'intervalle. Elle se fait avec le mélange tout préparé fourni par l'Institut Pasteur ou avec le mélange extemporané dans la seringue de :

Anatoxine diphtérique : 1 cc.

Anatoxine tétanique : 1 cc.

### II. — *Vaccination antidiphtérique-antityphoparatyphique.*

Trois injections à trois semaines d'intervalle du mélange de l'Institut Pasteur ou du mélange extemporané suivant ;

Vaccin anti T.A.B. : 1 cc.

Anatoxine diphtérique : 1 cc.

III. — *Vaccination antitétanique-antityphoparatyphique.*

Emploi du vaccin de l'Institut Pasteur ou mélange extemporané de :

Vaccin anti T.A.B. : 1 cc.

Anatoxine tétanique : 1 cc.

L'intervalle de trois semaines doit aussi être observé.

IV. — *Vaccin triple antityphoparatyphique-anti-diphtérique-antitétanique.*

Emploi du mélange extemporané suivant :

1<sup>re</sup> injection :

Vaccin T.A.B : 0 cc. 5.

Anatoxine diphtérique : 1 cc.

Anatoxine tétanique : 1 cc.

2<sup>e</sup> injection :

Vaccin T.A.B. : 1 cc.

Anatoxine diphtérique : 1 cc.

Anatoxine tétanique : 1 cc.

3<sup>e</sup> injection : Idem.

Si l'on emploie le vaccin de l'Institut Pasteur  
les doses sont les suivantes :

1<sup>re</sup> injection : 2 cc.

2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> injections : 3 cc.



## VACCINATION PAR INJECTION UNIQUE

On a essayé de simplifier la méthode des vaccinations associées en procédant à une injection unique mais massive par la quantité d'unités anatoxiques.

Ce projet était en effet séduisant. Des injections contenant plusieurs centaines et même 1.000 unités anatoxiques ont été pratiquées. Les résultats obtenus n'ont pas été ceux que l'on attendait, loin de là.

Froser et Halpen ont établi que 62 % des sujets vaccinés par une injection unique n'avaient dans leur sérum, 10 semaines après l'injection, que 1/100 d'unité antitoxique, alors que chez les sujets vaccinés par trois injections, cette proportion est beaucoup plus forte, comme nous le verrons plus loin. D'autre part cette immunité est passagère : un an après la vaccination par injection unique, la quantité de 1/100 d'unité antitoxique ne se trouve plus que chez 19 % des sujets.

Pour Parish, 51 % des sujets vaccinés ont une réaction de Schick négative cinq semaines après la vaccination.

Cette méthode est donc à rejeter à cause de l'incertitude de son action et des réactions qu'elle peut provoquer.

Sous aucun prétexte on ne doit sacrifier l'efficacité d'une méthode de vaccination à des facilités de réalisation pratique. Il est imprudent, sinon dangereux, de donner à un pourcentage élevé de vaccinés une fausse sécurité.

Dans l'état actuel de nos connaissances, le procédé de l'injection unique apparaît comme une solution de facilité. Il est tentant mais expose à de mauvaises surprises.

## LES VACCINATIONS ASSOCIÉES CHEZ L'ENFANT

Nous avons envisagé jusqu'ici les doses vaccinales chez l'adulte. Il nous est nécessaire de faire un chapitre concernant les conditions spéciales se rattachant à la vaccination de l'enfant. Si dans les vaccinations associées, les doses d'anatoxine diphtérique ou tétanique que l'on injecte aux enfants sont sensiblement les mêmes que celles injectées aux adultes, c'est que les antigènes ne donnent pas de réactions.

Le vaccin microbien anti T.A.B. est, par contre, moins inoffensif et si les réactions qu'il occasionne sont peu importantes, il faut cependant en tenir compte. C'est pourquoi, et Tanon a bien insisté sur ce point, les doses de vaccin anti T.A.B. doivent être proportionnées à l'âge de l'enfant, sinon l'on s'expose à des incidents qui, nous le répétons, bien qu'ils ne présentent aucun caractère de gravité, n'en peuvent pas moins être pour les familles une cause de réprobation.

La vaccination contre la fièvre typhoïde du pu-

blic qui n'en nie pas son efficacité. Mais les réactions et les incidents de la vaccination sont considérablement grossis. Dans les milieux populaires nombreux sont ceux qui ont gardé un mauvais souvenir de la vaccination faite au cours du service militaire. C'est pourquoi la vaccination antityphoparatyphique chez l'enfant est refusée par les parents qui redoutent des accidents, d'ailleurs aléatoires. Il ne faut pas perdre de vue que c'est très souvent la peur des réactions vaccinales qui est donnée comme prétexte pour remettre la vaccination à plus tard.

Ce sont ces craintes mal justifiées qui empêchent la diffusion de la vaccination dans le public mal averti.

Pour les parents, l'enfant apparaît longtemps comme une chose fragile qui n'a pas encore la force nécessaire pour résister à ces réactions mystérieuses et inquiétantes de la vaccination. Aussi, par pusillanimité, préfèrent-ils courir un risque, après tout problématique, plutôt que d'aller délibérément au-devant d'un inconvénient modique, mais patent.

Même dans le monde médical, il est encore des résistances à vaincre, et devant des jugements discordants, les familles préfèrent s'abstenir.

Il faut montrer aux parents l'erreur d'un refus et en déclinier les responsabilités. Il ne faut pas

craindre de leur dire que la fièvre thyphoïde est une maladie grave et, qu'en mettant les choses au mieux, c'est un mois de maladie et trois mois de convalescence et d'arrêt de travail ou des études ; d'autre part, si la mort en est l'aboutissant, elle n'était pas inévitable (1).

\*  
\* \*

Pour effectuer la vaccination chez l'enfant, il est nécessaire de donner des doses de vaccin microbien T.A.B. d'une part suffisamment faibles pour être bien supportées, d'autre part suffisamment élevées pour obtenir l'effet d'immunisation escompté. Les doses que nous indiquons plus loin ne sont applicables que pour des enfants au-dessus de l'âge de deux ans.

On ne peut, en effet, vacciner les enfants avant l'âge de dix-huit mois, non pas que le vaccin soit avant cet âge particulièrement nocif, mais parce que l'utilisation est moins utile et souvent même impossible avant cet âge.

Ribadeau-Dumas a prouvé à ce sujet que le nourrisson ne s'immunise que très difficilement

(1) Cathala, Paris Médical, 6 nov. 1937.

après l'injection de vaccin ; l'immunisation active est rare avant six mois. Pratiquement on ne peut compter sur sa solidité que vers le milieu de la seconde année. L'âge de dix-huit mois à deux ans paraît donc être le plus favorable pour commencer la vaccination, car c'est à ce moment que l'organisme est capable d'en faire les frais.

C'est aussi l'âge à partir duquel les occasions de contagion deviennent plus fréquentes et plus difficiles à écarter. L'enfant marche et acquiert quelque indépendance pour se traîner et toucher les objets de toute provenance et surtout l'eau.

Il semble même que les petits souffrent de réactions moins fortes, car l'allergie contre les corps microbiens est moindre ou moins probable pour un organisme jeune à l'égard de ces germes.

\*  
\* \*

Pour les enfants de deux ans, Giraud conseille le mélange extemporané suivant :

1<sup>re</sup> injection :

Anatoxine : 1 cc.

T.A.B. : 1/10 cc.

2° injection :

Anatoxine : 1 cc. 5.

T.A.B. : 2/10 cc.

3° injection :

Anatoxine : 1 cc. 5.

T.A.B. : 3/10 cc.

Naturellement, comme pour l'adulte, il devra s'écouler un délai de trois semaines entre chaque injection.

Dreyfus-Sée utilise des doses un peu plus fortes de vaccin T.A.B. (1) :

1<sup>re</sup> injection : 2/10 cc.

2° injection : 4/10 cc.

3° injection : 1/2 cc.

A partir de trois ans les doses de T.A.B. seront respectivement 1/4 cc., 1/2 cc. et 1/2 cc.

De sept à quinze ans les doses de T.A.B. seront : 1/4 cc., 3/4 cc. pour les deux premières injections. La troisième variera de 3/4 à 1 cc. selon l'âge.

Enfin au-dessus de quinze ans on pourra utiliser les doses de l'adulte.

Pour Cathala, la vaccination chez les tout pe-

(1) Pédiatrie pratique, n° 4, avril 1936.

tits devra être faite à l'aide de deux injections seulement avec une injection de rappel.

Pour Tanon (2), il est raisonnable d'admettre une immunité de six à huit ans. Cette injection de rappel devra donc avoir lieu avant la dixième année.

Il y a intérêt à ne pas différer au delà de cet âge. Tous les cliniciens admettent la gravité réelle de la typhoïde chez les enfants et particulièrement les filles à la période prépubérale.

Enfin, en cas d'épidémie ou d'existence dans une région où la fièvre typhoïde règne à l'état endémique, il sera nécessaire de faire sans délai une injection de rappel.

Au Maroc, par exemple, les médecins recommandent une injection de rappel annuelle chez les enfants et les adultes.

Résumons dans un tableau les doses de vaccins T.A.B. à employer :

| Age          | 1 <sup>re</sup> injection | 2 <sup>e</sup> injection | 3 <sup>e</sup> injection |
|--------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 2 à 3 ans..  | 2/10 cc.                  | 4/10 cc.                 | 1/2 cc.                  |
| 3 à 7 ans..  | 1/4 cc.                   | 1/2 cc.                  | 1/2 à 3/4 cc.            |
| 7 à 15 ans.. | 1/4 cc.                   | 3/4 cc.                  | 3/4 à 1 cc.              |
| Au-dessus de |                           |                          |                          |
| 15 ans. . .  | 1/2 cc.                   | 1 cc.                    | 1 cc. 1/2                |

(2) Bull. Acad. Méd., 24 nov. 1936.

En employant cette posologie, la vaccination antityphoparatyphique est obtenue par l'emploi de doses relativement faibles, mais permettant toutefois une immunité solide. En utilisant ces doses, les réactions post-vaccinales seront réduites à des proportions minimales ; la vaccination se fera sans incidents si certaines précautions ont été prises concurremment avec un examen médical sérieux.



## INJECTION DE RAPPEL

L'immunité produite par l'injection d'anatoxine commence, en général, à se développer un peu après la deuxième injection, c'est-à-dire environ un mois après le début de la vaccination. Elle augmente progressivement et n'atteint son complet développement que quinze jours au plus tôt après la dernière injection (1). Elle persiste pendant de longues années et probablement toute la vie à un taux suffisamment élevé pour assurer l'immunité.

A la suite des travaux de Ramon, Debré, M. et G. Mozer, Mlle Pichot, on sait que le taux de 1/30 d'unité antitoxique (correspondant au taux minimum pour avoir encore une réaction de Schick négative) et le pourcentage des sujets qui le possède, faiblissent très légèrement la première et la deuxième année qui suivent la vaccination ; ils augmentent ensuite après la quatrième année, à cause de l'immunisation naturelle de l'organisme.

(1) Ramon, Ann. Acad. Méd., oct. 1932.

Ainsi l'immunité provoquée apparaît au fil des années solide et durable, d'autant plus qu'elle aura été renforcée par l'injection de rappel.

Nous savons que l'injection de rappel doit être faite vers les dixième ou douzième mois qui suivent la vaccination. Mais à cette époque il se peut que chez certains sujets, pour des raisons quelconques, la quantité d'antitoxine ait baissé à un degré tel que pratiquement ils ne sont plus immunisés, ou tout au moins qu'ils se trouvent à la limite de l'immunité. La réaction de Schick sera alors d'un grand secours pour fixer la conduite à tenir. Cependant la fin du douzième mois marque la date ultime pour pratiquer l'injection de rappel.

Il serait légitime dans ce cas de penser à faire l'injection de rappel beaucoup plus tôt, vers le quatrième mois par exemple, pour ainsi ne pas s'exposer à atteindre ou dépasser l'époque où la réaction de Schick peut redevenir positive.

Zdrédowski et Holopine (1) ont montré que l'injection de rappel ne doit pas non plus être faite à une époque trop proche des injections immunisantes, sinon elle risquerait de se trouver sans effet. L'immunité varie, en effet, graduellement. Aussi peut-on parler d'une sorte de période d'incubation pendant

(1) Revue d'Immunol., t. II, 1930.

laquelle l'organisme évolue et acquiert un pouvoir immunologique élevé. Puis cette période d'incubation terminée, l'immunité baisse. C'est à ce moment que l'injection de rappel devient efficace.

A la suite des expériences de ces auteurs, on peut affirmer que la revaccination n'est parfaitement efficace que six mois au moins après la vaccination, date à laquelle la période d'incubation est terminée. C'est seulement à partir de cette époque que l'injection de rappel produit rapidement l'antitoxine, même en injectant des doses d'antigène tout à fait inefficaces en temps ordinaire. A la suite des premières injections l'organisme s'est trouvé hypersensibilité, à condition toutefois que ces injections aient été fortes, c'est-à-dire faites avec des doses normales par leur nombre et par la quantité des antigènes injectés.

Dernièrement Jones et James Moss ont fait des expériences à ce sujet avec l'anatoxine tétanique. Leurs essais montrent que le taux de l'antitoxine était environ cinquante-cinq fois plus fort quatre semaines après l'injection de rappel qu'immédiatement avant.

Dans les essais de Ramon et Zoeller portant sur trois sujets, ces auteurs avaient observé qu'après

(1) *Journal of Bacteriology*, t. XXXIII, 1937.

l'injection de rappel deux sujets neutralisaient respectivement 3.500 et 3.000 doses mortelles. Le troisième sujet, vacciné par l'antitoxine seule, neutralisait 1.000 doses mortelles. On a même pu observer des sujets qui, à la suite d'une injection de rappel, neutralisaient jusqu'à 20.000 doses mortelles.

Ainsi, grâce à l'injection de rappel, l'immunité se trouve renforcée dans des proportions considérables dans les vaccinations simples et les vaccinations associées.

Il serait d'ailleurs souhaitable que l'injection de rappel devienne obligatoire comme la vaccination elle-même.

L'injection de rappel ne comporte pas de technique spéciale. Elle sera pratiquée au moyen du vaccin mixte utilisé lors de la première vaccination à la dose de deux centimètres cubes pour les adultes. Bien entendu, cette dose variera avec l'âge dans les proportions que nous avons indiquées précédemment.

## CONTRE-INDICATIONS DES VACCINATIONS ASSOCIÉES

Les vaccinations associées ont prouvé leur innocuité, mais cependant elles ne peuvent être prescrites indistinctement chez tous les sujets. Avant toute vaccination les sujets à vacciner devront être soumis à un examen médical complet afin de dépister tout ce qui peut être la cause de contre-indications ou tout au moins la remise à une date ultérieure de l'immunisation. Des incidents sérieux, parfois graves pourraient en effet résulter des vaccinations imprudentes chez des sujets fragiles ou sensibles. Il est donc nécessaire que la vaccination bi-anatoxibactérienne, à l'inverse de la vaccination bi-anatoxique, soit faite par le médecin de la famille qui, connaissant bien le sujet, peut pratiquer la vaccination dans de bonnes conditions et exercer la surveillance nécessaire lors des réactions vaccinales.

La vaccination en série dans les écoles peut néanmoins être envisagée chez les grands enfants après avis des médecins traitants qui feront éven-

tuellement connaître au médecin-inspecteur les sujets à exempter de la vaccination, ou tout au moins ceux pour qui la vaccination doit être remise à plus tard.

Il faudra en premier lieu s'abstenir de vacciner les sujets porteurs d'une tuberculose pulmonaire évolutive ou d'une contamination tuberculeuse non évolutive cliniquement mais cependant récente. Le choc vaccinal peut être l'occasion d'une diffusion bacillaire. Cathala cite à ce sujet un cas de méningite tuberculeuse apparue un mois après une deuxième injection de T.A.B. chez un enfant dont l'état général était superbe et dont la contamination par le bacille de Koch était inconnue. Il est impossible d'affirmer quoi que ce soit, mais il est raisonnable de penser que le choc vaccinal ait pu être pour quelque chose dans l'éclosion de cette méningite.

Lorsqu'on possède peu de renseignements sur une famille il sera bon de faire une cuti-réaction à la tuberculine qui décidera de l'opportunité de l'intervention ou engagera le médecin à la prudence.

Si donc une tuberculose est dépistée la vaccination devra être remise à deux ou trois ans, sauf cependant s'il existe des indications spéciales comme, par exemple, une épidémie de fièvre typhoïde.

Il y a très peu de risques à vacciner les enfants,

mais aux environs de la dixième année il y a un fléchissement général, surtout à la période prépubérale, à l'époque de laquelle la question reste souvent de savoir si ce fléchissement est dû à une infection tuberculeuse atténuée qui n'évoluera pas mais qu'il serait imprudent de compliquer par une réaction vaccinale.

Une autre contre-indication à la vaccination est constituée par toute fragilité rénale. Tous les sujets ayant un passé rénal plus ou moins chargé, quelle qu'en soit l'origine, devront être écartés de la vaccination. C'est pourquoi il faudra rechercher avec soin l'albumine dans les urines, non pas par une seule analyse mais par plusieurs effectuées à quelques jours d'intervalle les unes des autres.

Les sujets fatigués ou en convalescence d'affections récentes seront temporairement exclus de la vaccination.

Enfin, seront éliminés définitivement les paludéens, les asthmatiques et les spasmophiles.

Mais chez tous ces sujets chez lesquels la vaccination est contre-indiquée il est cependant possible d'essayer la vaccination antidiphthérique par une méthode spéciale, la rhino-vaccination, que nous allons rapidement étudier dans un court chapitre.



## LA RHINO-VACCINATION

Cette méthode consiste à introduire l'anatoxine dans l'organisme par l'intermédiaire de la muqueuse nasale. En voici brièvement la technique.

La vaccination se fait en trois séries d'instillations :

1<sup>re</sup> série. Pendant sept jours, chaque soir, instiller quatre gouttes d'anatoxine dans chaque narine ; puis repos de huit jours.

Les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> séries se font de la même manière avec huit jours également de repos.

Voici maintenant les résultats obtenus par cette méthode :

En 1930 Loiseau et Laffaille expérimentent la rhino-vaccination à l'école d'infirmières de la Salpêtrière, sans faire préalablement de contrôle par la réaction de Schick.

En décembre 1931, deux jeunes infirmières ainsi vaccinées contractent la diphtérie à l'Hôpital des Enfants-Malades.

Devant ces faits, ces auteurs effectuent la réac-

tion de Schick sur deux promotions : promotion A, 1930-1932 ; promotion B, 1931-1933.

Promotion A. — Sur 41 élèves soumises à la rhino-vaccination en juin 1931, 27 ont un Schick positif, soit 64,85 %. Ces 27 élèves sont soumises à la vaccination par voie sous-cutanée et trois mois plus tard le Schick est devenu négatif.

Promotion B. — Il y avait 136 élèves non vaccinées ; 63 ont un Schick positif. 50 sont soumises à la rhino-vaccination. Six semaines après la dernière instillation, 31 élèves ont encore un Schick positif, soit 62 %.

Les résultats sont donc nettement moins bons que ceux obtenus par la vaccination par voie sous-cutanée, et cependant la rhino-vaccination a été faite avec tous les soins requis et si l'on se reporte à des statistiques plus étendues on s'aperçoit que cette méthode ne permet d'obtenir que 36 à 38 % de succès.

De son côté, Meersseman a pu constater deux cas de diphtérie chez des sujets vaccinés par rhino-vaccination.

La rhino-vaccination doit être réservée à certains sujets particulièrement sensibles et à ceux chez lesquels la vaccination par voie sous-cutanée pour-

rait être rendue responsable d'une aggravation de leur état.

Il ne peut être question d'appliquer cette méthode chez d'autres que l'adulte ou le grand enfant. Seuls ils peuvent veiller à ne pas déglutir l'anatoxine. Et malgré toutes les précautions prises on ne peut être certain de l'absorption de l'anatoxine par la muqueuse.

Cette méthode est donc loin de présenter la même sûreté de résultat que la vaccination par voie sous-cutanée, et l'on ne doit la considérer avec Ramon et Zoeller que comme un cas d'exception qui ne doit vivre que des contre-indications de la technique habituelle.



## RÉACTIONS POST-VACCINALES

Ce n'est pas impunément que l'on peut introduire dans l'organisme des doses mêmes très faibles de substances antigéniques même atoxiques comme les anatoxines. L'organisme soumis à la vaccination se défend contre l'irruption intempestive de ces substances étrangères en élaborant des antitoxines qui auront pour effet, dans la suite, de conférer l'immunité.

C'est tout le principe des vaccinations.

La formation des anticorps se ferait d'une façon invisible, décelable seulement par leur dosage dans le sérum, si elle ne s'accompagnait de symptômes plus ou moins violents qui sont les réactions vaccinales. Ces réactions, que l'on peut qualifier de normales, varient en intensité selon les sujets.

Il est bien entendu que les réactions vaccinales ne sont pas des symptômes toxiques, comme on l'a dit quelquefois, dus à un reliquat de toxicité de l'anatoxine. Alors que la vaccination toxo-antitoxique a eu malheureusement à inscrire à son passif

des cas d'intoxications, dont certains furent mortels, rien de semblable ne fut jamais noté à la suite d'injections d'anatoxine. Mais certains sujets sont plus sensibles que d'autres aux protéines existant dans le vaccin et ont pu présenter parfois des réactions fâcheuses.

Pour Henri, Guillaume et Passa, les réactions seraient dues à un double mécanisme :

a) le plus fréquent, de nature spécifique, serait lié à la résorption de poisons que laissent diffuser dans l'organisme le protoplasma des bacilles injectés avec le vaccin T.A.B. ;

b) les réactions seraient aussi l'équivalent d'un choc banal provoqué par la présence d'albumine étrangère que représentent les corps bacillaires eux-mêmes. Les réactions de ce type se manifestent par des symptômes décrits par Widal : dyspnée, hypothermie, cyanose, anurie, etc. Elles sont d'ailleurs tout à fait exceptionnelles.

Pour Vincent il s'agit d'une réaction de terrain. Les réactions seraient un processus d'allergie chez des sujets infectés antérieurement, mais d'une façon occulte ou très frustre, et qui a été étiquetée selon le cas d'états fébriles mal définis, d'entérites aiguës, etc. Parfois même, comme l'a prouvé Louis, le contact infectant peut passer complètement ina-

perçu. Les troubles vago-sympathiques, les anomalies des sécrétions endocrines, les déficiences hépatiques, certaines affections aiguës (rougeole, grippe) sont susceptibles de modifier ou d'altérer d'une façon passagère les capacités réactives des sujets.

Enfin, comme l'a prouvé la pyrétothérapie, il y a des sujets thermo-sensibles et des sujets thermorésistants.

Il est donc impossible de savoir si les réactions chez un sujet donné se feront à grand bruit ou au contraire d'une façon bénigne. Mais, quelle que soit leur intensité, ces réactions ne représentent aucun caractère de gravité, même si elles se révèlent parfois sous des dehors impressionnants.

\* \* \*

Réactions locales. — Localement les réactions les plus faibles se caractérisent par de la simple douleur au niveau du point d'injection, avec gêne légère des mouvements du membre supérieur, œdème léger et rougeur fugace, sans réaction fébrile, cédant en 24 à 36 heures. Les réactions locales peuvent aller jusqu'au gros œdème tendu, rouge, parfois d'aspect pseudo-phlegmoneux, pouvant s'accompagner de réactions ganglionnaires de voisinage, le tout évoluant vers la rémission complète en trois ou quatre jours.

En général, la deuxième injection voit ces réactions s'amender dans leur durée et leur intensité. Il arrive cependant quelquefois que les sujets indemnes lors de la première injection présentent des réactions locales lors de la seconde. Mais lors de la dernière injection les réactions locales sont toujours moindres et plus rares que lors des deux premières.

\*  
\* \*

Réactions générales. — Les réactions générales vont du simple malaise avec état subfébrile —  $37^{\circ}5$ ,  $38^{\circ}$  — qui ne gêne que l'activité du sujet, jusqu'à la forte réaction thermique —  $39^{\circ}5$ ,  $40^{\circ}$  et même davantage. Le plus habituellement, le vacciné ne présente qu'une température de  $38^{\circ}$  à  $38^{\circ}5$  au plus, ne nécessitant qu'un repos maximum de 48 heures.

Pour Henri, Guillaume et Passa, ces réactions moyennes se rencontrent dans une proportion de 58,8 % parmi les sujets présentant des réactions fébriles.

C'est environ sept à huit heures après l'injection que ces réactions se font sentir. Le vacciné a la tête lourde, des frissons, de la céphalée, de la courbature ; parfois on observe un état nauséeux, des vomissements, de la rachialgie, nécessitant un repos maximum de quarante-huit heures.

Toutes ces réactions sont d'ailleurs facilement supportées si la vaccination est faite en fin d'après-midi, car c'est pendant la nuit que la température atteint son maximum. Il arrive parfois que la nuit soit agitée, avec sueurs et cauchemars.

Le lendemain la température est tombée et c'est rarement que l'on observe un second clocher thermique vingt-quatre heures après l'injection. Rares aussi sont les observations où la température s'est maintenue élevée pendant plus de quarante-huit heures.

Comme les réactions locales, les réactions générales sont moins importantes lors des deuxième et troisième injections.

Loiseau et Laffaille ont pu faire le pourcentage des réactions thermiques portant sur 466 sujets. Pour la clarté de l'exposé ils ont classé les réactions de la façon suivante :

Réactions intenses : 40° et plus.

Réactions fortes : 39° à 40°.

Réactions moyennes : 38°5.

| Réactions      | 1 <sup>re</sup> injection | 2 <sup>e</sup> injection | 3 <sup>e</sup> injection |
|----------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Intenses . . . | 0,75 %                    | 0,75 %                   | 0                        |
| Fortes . . . . | 10,22 %                   | 4,16 %                   | 3,41 %                   |
| Moyennes . . . | 10,98 %                   | 6,06 %                   | 4,92 %                   |

De son côté, Meersseman a fait le pourcentage des réactions locales et générales sans tenir compte des différences d'intensité ; il a pu constater que les réactions locales se voient chez 30 % des sujets et les réactions générales chez 5 à 10 % seulement.

\*  
\* \*

Réactions précoces. — Parfois les réactions sortent de l'ordinaire par la précocité de leur apparition. Elles se manifestent parfois quinze à trente minutes après l'injection. Elles se présentent sous forme de frissons avec sensation de malaise allant parfois jusqu'à l'état syncopal, accompagné de nausées, vomissements, diarrhée abondante. La température monte en flèche jusqu'à 40° ou 41° ; le pouls est petit, rapide. Le sujet est prostré ou au contraire agité ou même délirant. Les urines contiennent de l'albumine, mais pas de cylindres ou de cellules. Le taux de l'urée sanguine est augmenté. Pilod rapporte un cas où l'urée atteignit 1 gramme puis 0 gr. 57. Malgré ces symptômes alarmants, l'évolution se fait rapidement vers la guérison et le lendemain tout rentre dans l'ordre. On a exceptionnellement noté des cas où ces réactions durèrent trois à quatre jours.

Il n'est pas douteux que ces réactions doivent

leur existence à l'extrême sensibilité du sujet. La réaction dans ce cas prend l'aspect des chocs colloïdo-clasiques.

| \* |  
\* \*

Réactions tardives. — D'autres réactions sont remarquables non pas par leur précocité ou leur acuité, mais par leur apparition tardive. Plusieurs semaines après l'injection accompagnée des réactions locales et générales habituelles, les sujets éprouvent une sensation douloureuse au niveau du lieu de l'injection, où l'on découvre effectivement un noyau induré, permanent pendant une durée plus ou moins longue.

Il peut arriver aussi d'observer 30 à 40 heures après les réactions habituelles une nouvelle poussée, moins accusée, mais qui peut nécessiter cependant un ou deux jours de repos.

Les médecins militaires ont observé des réactions tardives dans une proportion de 3,6 %.

| \* |  
\* \*

Les réactions post-vaccinales ne peuvent être attribuées à l'association des antigènes. Les réactions observées sont de même ordre que celles que l'on

peut observer avec le T.A.B. seul. On pourrait tout au plus reprocher aux vaccinations associées de donner des réactions locales et générales peut-être un peu plus lentes à se dissiper. Les médecins militaires ont noté que les réactions qui ne dépassent guère 24 heures avec le T.A.B. seul, atteignent 48 heures chez 60 % des sujets vaccinés par la méthode des vaccinations associées, sans présenter par ailleurs le moindre signe de gravité. Et c'est seulement dans la proportion de 2 à 3 % que les vaccinés accusent encore au point d'injection une réaction locale. Encore reste-t-il à prouver que ces réactions un peu plus prolongées que d'ordinaire ne l'auraient pas été avec le seul vaccin antityphoparatyphique. Quoi qu'il en soit ces particularité ne sauraient nuire au développement de la méthode des vaccinations associées dont l'intérêt est capital.

## AVANTAGES DES VACCINATIONS ASSOCIÉES

Nous nous sommes efforcés jusqu'à maintenant de montrer ce qu'était la méthode des vaccinations associées.

Qu'est-on en droit d'attendre de cette méthode ?  
Quels avantages présente-t-elle ?

Le public grossit démesurément et monte en épingle les désavantages ou les inconvénients des vaccinations. Si la méthode des vaccinations ne présente pas d'avantages certains, elle sera difficilement acceptée. On entend parler des réactions que peut donner une immunisation, contre une seule maladie ; si l'on vaccine d'un seul coup contre deux ou trois maladies, les réactions seront doublées et triplées. Evidemment ce raisonnement est faux et c'est au médecin à le prouver en montrant que, non seulement les réactions ne seront pas augmentées, mais encore que les résultats de la vaccination seront bien meilleurs. De plus, la simplification de la vaccination est très appréciable, puisqu'une seule série d'injections est nécessaire.

C'est l'innocuité des vaccinations associées et la simplification des opérations qui en résulte qui comptent le plus pour les sujets à vacciner qui préféreraient parfois risquer la maladie, improbable, plutôt que de subir des réactions bénignes mais manifestes.

Mais de la méthode des vaccinations associées il n'y a pas que des avantages de simplification à attendre. Ce qui doit servir à imposer la méthode ce sont ses avantages au point de vue des immunités conférées : antidiphthérique, antitétanique, antityphoparatyphique.

C'est ce que nous allons essayer de montrer.

Nous étudierons d'abord l'immunité antidiphthérique à la suite des vaccinations. Un des moyens d'apprécier cette immunité est fourni par la réaction de Schick. C'est une méthode rapide et permettant d'éprouver un grand nombre de sujets. Nous nous permettrons d'insister assez longuement sur elle.



### *La réaction de Schick*

La réaction de Schick indique la présence ou l'absence dans le sang d'un taux de 1/30 d'unité antitoxique diphtérique. La présence d'antitoxine

diphtérique peut être naturelle ou secondaire à la vaccination.

Au-dessus du taux de  $1/30$  d'unité antitoxique l'organisme est considéré comme réfractaire à la diphtérie. Le manque de précision rigoureuse de la réaction de Schick n'en exclut pas sa grande fidélité et les résultats obtenus avec elle concordent avec ceux obtenus par le titrage de l'antitoxine dans le sang soit par le procédé de Römer, soit par celui de Ramon. D'ailleurs, la disparition de la diphtérie dans les collectivités où l'on ne contrôle l'immunisation antidiphtérique que par cette épreuve, prouve la valeur de la réaction de Schick.

*Technique.* — La technique de la réaction de Schick est très simple, mais elle nécessite cependant des précautions indispensables pour que les résultats obtenus soient le reflet exact de l'état d'immunité du sujet.

Elle consiste en une injection intradermique de toxine diphtérique diluée fournie par l'Institut Pasteur. La dose de toxine à injecter doit être de  $1/10$  de centimètre cube, ce qui représente le cinquantième de la dose mortelle en quatre jours pour un cobaye de 250 grammes.

On pratique en même temps, pour éviter les erreurs, une injection-témoin, également intra-

dermique, de la même toxine diluée mais chauffée, dénuée de toute toxicité, provenant également des laboratoires de l'Institut Pasteur. Cette injection-témoin permet d'éliminer les fausses réactions dues aux protéines du bouillon.

Loiseau et Laffaille ont beaucoup insisté sur les précautions à prendre pour effectuer la réaction de Schick dans de bonnes conditions.

L'injection doit être pratiquée de préférence dans la région deltoïdienne où le derme est plus épais et moins richement innervé. On devra injecter 1/10 de cc., et non pas quelques gouttes comme il arrive, ce qui est une dose nettement insuffisante et avec laquelle les résultats négatifs perdent toute valeur.

A cet effet on se trouvera bien d'employer une seringue avec piston à curseur gradué en dixièmes de centimètre cube. Trop souvent un matériel défectueux est la cause d'erreurs qui ôte à la réaction toute sa valeur.

Une bonne précaution consistera à faire toujours au même bras la même réaction : par exemple la réaction de Schick au bras droit et l'injection-témoin au bras gauche.

C'est le septième jour que la lecture de la réaction sera le plus commodément interprétée. C'est à cette époque, en effet, que les caractères en sont le

plus nets et permettent d'éviter les interprétations douteuses avec les fausses réactions. De plus, c'est à cette époque, également, que les réactions retardées, fréquentes chez les sujets vaccinés, sont le plus nettement visibles.

### *Lecture de la réaction de Schick*

Chez les sujets réceptifs à la diphtérie on voit apparaître, vingt-quatre à quarante-huit heures après l'injection une zone de rougeur, à contours nets, bien limitée, d'un diamètre variant d'une grosse lentille à une pièce de un franc, avec infiltration oedémateuse plus ou moins marquée des tissus sous-jacents, présentant parfois un centre nettement papuleux. Le maximum de la réaction est atteint vers le quatrième jour, puis la rougeur prend une teinte brunâtre, présente une desquamation plus ou moins marquée suivie de pigmentation persistant plusieurs semaines.

### *Fausse réaction*

Dans quelques cas, l'injection de la toxine diluée produit une réaction due aux protéines contenues dans le bouillon, véhicule de la toxine diphtérique, réaction banale, non spécifique, fausse réaction que l'on doit distinguer de la vraie réaction de

Schick. On y arrive facilement en se reportant à l'injection-témoin à la toxine chauffée. Au point d'injection on voit apparaître après quelques heures une rougeur mal limitée, débordant plus ou moins l'aire occupée par le liquide injecté. Le maximum de la fausse réaction est atteint en trente-six à quarante-huit heures, puis elle diminue rapidement. Elle n'est pas habituellement suivie de desquamation, ni pigmentation.

### *Réaction combinée*

On peut observer chez le même sujet la combinaison de la vraie et de la fausse réaction. Dans ce cas, au point d'injection de la toxine non chauffée, on observe l'apparition précoce d'une large zone de rougeur à contours estompés, avec à son centre une tache plus rouge, bien limitée, avec infiltration des tissus et centre papuleux. Dans les jours qui suivent, la zone externe, à contours estompés, pâlit rapidement, tandis que la zone centrale, correspondant à la vraie réaction, prend une teinte brune, desquame et se pigmente.

### *Interprétation de la lecture*

1). Aucune réaction ni à droite, ni à gauche ; on voit seulement le trajet de l'aiguille et parfois

une petite tache ecchymotique de deux à trois millimètres, produite par la piqure d'une veinule. Dans ce cas la réaction de Schick est négative, le sujet est réfractaire à la diphtérie.

2) Aucune réaction au lieu de l'injection-témoin, mais au lieu de l'injection de la toxine diluée existe une rougeur à contours nets, de dimensions variables, légèrement surélevée. A ce niveau on observera les jours suivants une légère desquamation suivie de pigmentation. Il s'agit d'une réaction positive : le sujet est capable de prendre la diphtérie.

3) Des deux côtés, tache rouge, de dimension sensiblement égale, à contours irréguliers et estompés, non saillante quelquefois, plus marquée à l'injection-témoin, très atténuée vers le sixième ou le septième jour, non suivie de desquamation et se pigmentant rarement. Il s'agit dans ce cas d'une fausse réaction ; sujet réfractaire à la diphtérie.

4) Au lieu d'injection-témoin existe une tache rouge à contours irréguliers et estompés, non saillante, de dimension variable ; au lieu d'injection de toxine diluée, existe une rougeur à contour net, entourée d'une auréole plus pâle estompée, de dimension variable, légèrement surélevée en son centre ; cette rougeur est suivie de desquamation et de pigmentation.

Il s'agit ici d'une réaction de Schick positive accompagnée d'une fausse réaction : le sujet est réceptif à la diphtérie.

La constatation d'une réaction de Schick négative n'est pas toujours le fait de la vaccination. On sait que de nombreux sujets sont naturellement immunisés contre la diphtérie. Il nous a paru intéressant de savoir quelle est la proportion de sujets à réaction de Schick positive par rapport à ceux ayant un Schick négatif. Il y a quelques années encore, avant les travaux de Loiseau et Laffaille, en se basant sur d'anciennes statistiques, de nombreux auteurs déconseillaient l'immunisation antidiphtérique chez l'adulte, non pas à cause des réactions qu'elle pourrait provoquer, mais parce que pratiquement, disaient-ils, l'adulte est réfractaire à la diphtérie, 10 % environ seulement des adultes ayant une réaction de Schick positive. Le problème de la vaccination antidiphtérique, pensaient-ils, ne saurait se poser avec la même nécessité que chez l'enfant, l'âge de douze à quinze ans étant considéré comme l'âge limite au-dessus duquel la vaccination antidiphtérique devient sans objet.

Mais les statistiques des cas de diphtérie publiés par l'Assistance Publique montraient combien cependant étaient nombreuses les atteintes du corps médical et du personnel hospitalier. Parmi le person-

nel peu nombreux sont ceux qui consentent à se laisser vacciner et seuls les cas de diphtérie survenus chez les collègues les font venir à la vaccination. Mais cet engouement est de courte durée et l'indifférence prend vite le dessus.

L'adulte est donc bien susceptible de contracter la diphtérie et le pourcentage des sujets réceptifs est beaucoup plus élevé qu'on ne le croyait naguère. Les recherches de Loiseau et Laffaille à ce sujet ont porté sur 3.659 sujets âgés de 18 à 43 ans appartenant aux milieux médical et hospitalier et à l'Ecole Centrale. Sur ce total, 2.233 avaient une réaction de Schick positive, soit une proportion de 61,02 %

Dans les milieux militaires, Meersseman et Gérôme firent les mêmes recherches et trouvèrent respectivement les proportions de 67,7 % et 61 % de sujets ayant un Schick positif.

Le chiffre le plus éloquent est celui rapporté par Loiseau et Laffaille chez les étudiants en médecine de troisième année à l'Hôpital des Enfants-Malades : le pourcentage des sujets à Schick positif s'élevait à 71,33 % !

Et pourtant chez tous ces sujets soumis à la réaction beaucoup n'avaient pu avoir que de rares contacts avec le bacille diphtérique. Nous savons, en effet, que c'est à la faveur de contacts répétés avec le bacille diphtérique, d'infections occultes,

inapparentes, que se constitue l'immunité antidiph-térique naturelle. C'est pourquoi chez les infirmières ayant plus de dix ans de service la proportion de réactions positives est de 34 % et que par contre cette proportion s'élève à 61 % chez les élèves sage-femmes de première année.

Dans certains milieux misérables où la mortalité infantile est très grande, les survivants sont plus réfractaires à la diphtérie que dans les milieux aisés. C'est pourquoi le pourcentage des réactions de Schick positives donne-t-il le chiffre à première vue paradoxal de 30 % contre 70 à 80 % dans les milieux plus favorisés, pour les mêmes conditions d'âge.

L'homme, vacciné pendant son service militaire, reste pratiquement indemne, mais les femmes et surtout les enfants paient encore à la diphtérie un lourd tribut comme le confirment les épidémies urbaines. La connaissance du mécanisme de l'immunisation spontanée occulte a encore été confirmée par les résultats obtenus par les médecins militaires et provenant de nombreuses recherches portant sur des sujets de toutes conditions sociales et ayant vécu dans des agglomérations d'importances diverses.

Meersseman (1) rapporte le résultat d'essais pra-

(1) Arch. de Méd. et Pharm. Mil., 1. 96, 1932.

tiqués sur 250 hommes dans un régiment où la diphtérie régnait depuis plusieurs années à l'état endémo-épidémique. La réaction de Schick fut positive dans la proportion de 67 % dont 29,26 % de réactions fortes et 38,40 % de réactions faibles. Les hommes furent divisés en deux groupes : l'un formé par ceux habitant des agglomérations de plus de 10.000 habitants, l'autre par ceux ayant vécu dans des agglomérations d'importance moindre.

Chez les premiers la réaction de Schick fut positive dans une proportion de 53,01 %, dans une proportion de 72,55 % chez les seconds.

\*  
\* \*

Nous voyons combien la réaction de Schick est précieuse, mais elle n'a pas été à l'abri des critiques, et l'on a dit en particulier qu'elle n'était pas infaillible. L'on a rapporté en effet des cas de diphtérie survenus chez des sujets dont pourtant la réaction de Schick s'était avérée négative. Il n'est cependant pas question de mettre en doute la valeur de cette réaction, ni de déclarer qu'elle s'est trouvée en défaut. Dopter, dans l'armée, a fait lui aussi les mêmes constatations semblant condamner l'exactitude de la réaction. Mais, disait-il, il est vraisemblable qu'il s'est agi d'organismes dont l'immunité

antidiphtérique, suffisante pour se révéler par une réaction de Schick négative au moment où elle a été cherchée, a pu fléchir sous l'empire de causes de déficience qui a fait fléchir leur résistance telles que gripes, exercices, marches, manœuvres et fatigues en général.

Zlatogoroff et Kostoreff (1) ont démontré en effet que les résultats donnés par la réaction de Schick peuvent varier sous l'influence de la fatigue ou du surmenage. Ils firent des essais sur 400 hommes, en plusieurs groupes, en recherchant les résultats de la réaction de Schick cinq jours avant une marche, à l'arrivée et le dixième jour du repos. C'est ainsi qu'ils purent constater qu'aussitôt après la marche il y avait plus de réactions positives qu'au départ. Mais les réactions redeviennent négatives dans les environs du dixième jour qui suit la marche. La réaction Schick suit toujours les oscillations de l'immunité antidiphtérique et elle indique sans défaillance le taux de  $1/30$  d'unité antitoxique

*Contrôle de l'immunité antidiphtérique  
par le Schick*

*Ses résultats à la suite des vaccinations associées*

La réaction de Schick est bien une réaction

(1) C.R. de Sté de Biol., 1931, t. 106.

fidèle pour apprécier l'immunité naturelle ou acquise contre la diphtérie. Il est intéressant de savoir ce que devient l'immunité après la vaccination anatoxique et les vaccinations associées en observant les résultats donnés par la réaction de Schick. Nous pourrions savoir ainsi si la méthode des vaccinations associées est aussi efficace que la vaccination par l'anatoxine ou même si elle l'est davantage ou peut-être moins. Quand Ramon eut découvert l'anatoxine diphtérique, il put constater après vaccination avec cette nouvelle substance, que les réactions de Schick qui étaient positives auparavant, étaient négatives dans une proportion d'environ 98 %. Le reste des réactions restées positives ne tardait pas à se négativer grâce à une injection complémentaire d'anatoxine. Ces résultats obtenus par l'emploi de l'anatoxine seule allaient-ils être identiques à la suite des vaccinations associées ?

Les recherches furent faites dans les milieux militaires et civils.

Meersseman fit des essais dans un milieu militaire particulièrement éprouvé par la diphtérie. Il vaccina 250 hommes à l'aide de trois injections contenant respectivement le mélange extemporané suivant :

1<sup>re</sup> injection :

T.A.B. : 1 cc.

Anatoxine diphtérique : 1/2 cc.

2<sup>e</sup> injection :

T.A.B. : 1 cc.

Anatoxine diphtérique : 1 cc.

3<sup>e</sup> injection :

Anatoxine diphtérique seule : 1,5 cc.

Entre chaque injection il laissa un intervalle de 18 jours. Huit sujets légèrement albuminuriques et neuf hyperallergiques furent vaccinés par rhinovaccination selon la technique de Ramon et Zoeller que nous avons déjà indiquée. Chez les hyperallergiques on pratique la vaccination antityphoparatyphique dans les conditions habituelles. Il y eut dans l'ensemble peu de réactions : quelques élévations thermiques de courte durée avec léger empatement au lieu de l'injection et gêne des mouvements du bras.

Après la deuxième injection on procède à la réaction de Schick chez 77 sujets : 67 sont négatives et 10 positives. Quant aux réactions restées positives, elles étaient notablement diminuées par rapport à ce qu'elles étaient avant la vaccination.

Cinq semaines après la dernière injection on recherche à nouveau la réaction de Schick chez 51 sujets : 8 qui avaient encore une réaction de Schick positive après la deuxième injection, 34 qui n'avaient pas encore été soumis à la réaction, 9 enfin vaccinés par voie nasale.

Chez les huit premiers, la réaction de Schick était négative.

Chez les trente-quatre autres, 33 réactions étaient négatives. Une seule restait positive et encore très faiblement.

Donc, sur 108 réactions de Schick, 107 sont devenues négatives après les vaccinations associées, soit dans une proportion de 99,07 %.

Quant aux sujets vaccinés par voie nasale, 5 sur 9 seulement, soit 55,55 % avaient une réaction de Schick négative ; il était d'ailleurs normal d'obtenir de si médiocres résultats par cette méthode.

D'autre part, Meersseman rapporte que des sujets contractèrent la diphtérie avant la deuxième injection. Ceci prouve que, si chez certains sujets, rares d'ailleurs, il est possible de constater l'immunité antidiphtérique dès la première injection, c'est qu'il s'agit d'organismes particulièrement aptes à se défendre contre l'infection et qu'il suffit d'une dose relativement minime d'anatoxine pour négativer la réaction de Schick.

Par contre, dans l'immense majorité des cas, une seule injection est insuffisante et c'est ce qui explique ces deux cas de diphtérie contractés par des sujets au cours de vaccination.

\*  
\* \*

De leur côté, Loiseau et Laffaille effectuèrent des essais identiques dans des milieux civils et que nous résumons dans le tableau suivant :

|                                                                 | Schick + | Schick— | Pourcentage |
|-----------------------------------------------------------------|----------|---------|-------------|
| Infirmières de la Salpêtrière (229)                             | 1        | 228     | 99,57 %     |
| Infirmières du Comité de défense contre la tuberculose (174) .. | 2        | 172     | 98,86 %     |
| Elèves de l'Ecole Centrale (63) .                               | 1        | 62      | 98,32 %     |

Grâce au contrôle par la réaction de Schick, une quatrième injection d'anatoxine est faite chez les sujets où elle était restée positive et cette injection supplémentaire réalise l'immunisation dans 100 % des cas.

\*  
\* \*

Si l'on examine les résultats fournis par la réaction de Schick on voit que les vaccinations associées ont fait leurs preuves, surtout dans une collectivité où la persistance après de longues années d'une

endémie diphtérique rebelle à tous les procédés de prophylaxie classique, réalise d'une manière presque expérimentale les conditions les plus défavorables.

Le pourcentage de réactions de Schick positives sont plus élevés que ceux obtenus par la vaccination à l'anatoxine seule, ils sont aussi plus constants.

Malgré ces résultats où, pratiquement, l'immunité antidiphtérique est acquise dans 100 % des cas. il existe cependant une petite proportion, moins grande d'ailleurs qu'à la suite de la vaccination simple, de sujets qui n'ont pas encore dans leur organisme une quantité suffisante d'antitoxine pour que la réaction de Schick soit négative. Le taux d'antitoxine n'a pas encore atteint son complet développement. Nous savons qu'il existe une période comparable à une sorte d'incubation pendant laquelle l'immunité augmente progressivement. Il est donc très légitime de penser que la réaction de Schick deviendra négative mais plus tardivement qu'à l'ordinaire.

Mais il est cependant préférable de ne pas attendre que l'organisme ait atteint par lui-même le taux de  $1/30$  d'unité antitoxique, car pendant la période qui s'écoule de la vaccination jusqu'à la formation de l'immunité complète le sujet pourra con-

tracter la diphtérie. Il faut donc dans ce cas faire une quatrième injection qui négativera à coup sûr la réaction de Schick. Cette injection supplémentaire ne dispensera pas de faire dans la suite une injection de rappel.

*Contrôle de l'immunité antidiphtérique  
après les vaccinations associées  
par le dosage de l'antitoxine*

Nous savons combien précieuse est la réaction de Schick et avec quelle fidélité elle indique l'immunité. Mais elle indique seulement si le seuil de l'immunité que l'on évalue à  $1/30$  d'unité antitoxique est dépassé ou non. Elle est très suffisante dans la pratique courante, mais elle ne donne pas l'idée de l'importance de l'immunité.

Seul le dosage de l'antitoxine dans le sang peut montrer par des chiffres, c'est-à-dire d'une façon indiscutable, la grandeur de l'immunité.

Seul le dosage prouvera péremptoirement la valeur de la vaccination et permettra de comparer entre eux les résultats des vaccinations simples et des vaccinations associées.

Le dosage de l'antitoxine est un procédé de laboratoire et malheureusement difficile à appliquer dans la pratique courante.

C'est en 1926 que Ramon et Zoeller rendirent compte de leurs résultats à la Société de Biologie (1).

Il a fallu rechercher d'abord l'innocuité du mélange anatoxine diphtérique + vaccin anti T.A.B., car chez certains sujets l'anatoxine peut donner une réaction qui pourrait s'ajouter à celle du T.A.B. Après différents essais qui prouvèrent l'innocuité des vaccins associés, on passa à l'expérimentation sur des sujets appartenant à deux groupes : les uns ayant une réaction de Schick négative avant la vaccination, les autres une réaction positive.

La première injection est faite avec le mélange suivant :

Vaccin anti T.A.B. : 1 cc.

Anatoxine diphtérique : 0 cc. 5.

La seconde contenait :

Vaccin anti T.A.B. : 1 cc.

Anatoxine diphtérique : 1 cc.

Les injections sont faites à un intervalle de dix-huit jours.

Immédiatement après la seconde injection, puis deux semaines après l'antitoxine diphtérique est dosée dans le sérum des sujets vaccinés.

(1) C.R. Sté Biol., t. 94, 1926. Paris Médical, n° 26, 1926.

Les résultats obtenus se présentèrent de la façon suivante :

1) Chez les sujets dont la réaction de Schick était négative, le taux de l'antitoxine qui au début oscillait entre  $1/10$  et  $1/30$  d'unité antitoxique est passé chez plusieurs à 30 et 35 unités.

2) Chez les sujets à réaction de Schick positive, la première injection élève déjà le taux de l'antitoxine ; quinze jours après, 9 sujets sur 11 ont dans leur sérum une quantité d'antitoxine au moins suffisante pour rendre la réaction de Schick négative.

Nous devons dire qu'à l'époque de ces essais l'antitoxine titrait 10 unités antitoxiques au lieu de 30 à l'heure actuelle.

Il suffit d'une troisième injection pour que les réactions de Schick restées positives soient négativées.

Devant ces résultats les auteurs pouvaient conclure, qu'en ce qui concerne l'immunité antidiphthérique engendrée par les vaccins associés, les chiffres sont nettement supérieurs à ceux obtenus à la même époque en utilisant sous forme de vaccination simple une anatoxine de même valeur et aux mêmes doses que celles entrant dans la composition des vaccins mixtes.

\*  
\* \*

Une autre série d'essais fut faite en utilisant un vaccin bi-anatoxique résultant de l'union de l'anatoxine diphtérique et de l'anatoxine tétanique. Les résultats prouvèrent que le mélange des deux anatoxines ne nuit en rien à l'activité antigénique des deux composants.

Plus tard, Pilod et Jude (1) firent les mêmes recherches dans l'armée. Le dosage de l'antitoxine diphtérique fut pratiqué chez 418 jeunes soldats ayant subi la vaccination triple par le vaccin fourni par l'Institut Pasteur, dans lequel l'anatoxine diphtérique titre 25 unités antitoxiques par centimètre cube.

Le total des quantités d'antigènes injectés se décomposait comme suit :

70 unités antitoxiques diphtériques.

28 unités antitoxiques tétaniques.

7.200 millions de bacilles d'Eberth.

4.800 millions de para A.

4.800 millions de para B.

La vaccination est faite par trois injections à quinze jours d'intervalle aux doses de 2, 3 et 3 cen-

(1) Bul. Acad. Méd., 26 mai 1936.

timètres cubes. La réaction de Schick ne fut pas faite au préalable.

I. — Huit jours après la dernière injection, un seul sérum contenait moins de  $1/30$  d'unité antitoxique diphtérique, c'est-à-dire que 99,58 % des sujets étaient immunisés :

Chez ceux-ci : 98,70 % possédaient plus de  $1/10$  d'unité antitoxique ;

91,33 % possédaient plus de  $1/3$  d'unité antitoxique ;

69,07 % possédaient plus de 1 unité antitoxique ;

59,94 % possédaient plus de 10 unités antitoxiques ;

20,58 % possédaient plus de 50 unités antitoxiques.

II. — Un mois après la vaccination :

89,69 % des sujets possédaient plus de  $1/3$  d'unité antitoxique ;

53,60 % des sujets possédaient plus de 10 unités antitoxiques.

III. — Enfin, 10 mois après la vaccination, le dosage de l'antitoxine diphtérique donnait les résultats suivants :

57,83 % des sujets ont plus de  $\frac{1}{3}$  d'unité antitoxique ;

20,48 % des sujets ont plus de 10 unités antitoxiques.

Neuf sujets seulement titraient moins de  $\frac{1}{30}$  d'unité antitoxique, c'est-à-dire que 10,83 % sont redevenus réceptifs et sont donc justiciables d'une injection de rappel.

En comparant ces trois séries de dosages on constate que l'immunité antidiphthérique paraît atteindre son complet développement entre le huitième et le trentième jour qui suivent la vaccination et plus près du huitième que du trentième. Dès le huitième jour 56 sérums sur 61, soit 91,80 % ont déjà atteint leur titre maximum en unités antitoxiques.

Au trentième jour, la teneur en unités antitoxiques était restée la même pour 21 sujets sur 61, et abaissée pour 35 sur 61. Mais elle avait augmenté chez 5 sujets.

Au dixième mois, le dosage de l'antitoxine chez 49 sujets montre une diminution générale de la teneur en unités antitoxiques, et qui s'est montrée proportionnelle au taux primitivement trouvé aux huitième et trentième jour :

Sur 49 dosages effectués, 46 montrent plus de

$1/3$  d'unité antitoxique aux huitième et trentième jour et plus de  $1/30$  au bout du 10<sup>e</sup> mois.

Par contre, 3 qui montraient entre  $1/3$  et  $1/30$  d'unité, n'en avaient plus qu'une quantité inférieure à  $1/30$  au bout du 10<sup>e</sup> mois.

Donc les sujets qui ont moins de  $1/3$  d'unité antitoxique entre les huitième et trentième jour après la vaccination redeviennent, en principe, réceptifs aux environs du dixième mois.

Le pourcentage des sujets dont l'immunité faiblit ainsi serait d'environ 10 %.

On peut conclure que grâce à la méthode des vaccinations associées :

1) Pour 99,58 % des individus, l'immunité est acquise en huit jours après la vaccination.

2) La valeur de l'immunité antidiptérique obtenue par cette méthode est supérieure à celle que confère l'injection de l'anatoxine seule.

3) 10 % des vaccinés redeviennent réceptifs au bout de 10 mois et sont de ce fait justiciables d'une injection de rappel.

*L'immunité antityphoparatyphique  
après les vaccinations associées*

Nous venons de voir que les vaccinations asso-

ciées ne nuisent en rien à la valeur antigénique de l'anatoxine diphtérique, mais qu'au contraire il y a renforcement de son activité.

Il reste à savoir si ce renforcement ne se fait pas au détriment de l'immunité antityphoparatyphique ou antitétanique.

Ramon et Zoeller voulurent s'en assurer aussitôt après leurs premiers essais de vaccinations associées (1).

La valeur de l'immunité antityphoparatyphique ne peut être recherchée par une méthode comparable à celle du dosage de l'antitoxine diphtérique. L'activité du vaccin se recherche par le pouvoir agglutinant du sérum vis-à-vis des germes typhiques et paratyphiques A et B.

Ramon et Zoeller purent constater que le pouvoir agglutinant du sérum à la suite des vaccinations associées apparaît et s'accroît dans des proportions identiques à celle obtenue à la suite de la vaccination réalisée par le vaccin anti T.A.B. seul.

Sacquepée, Pilod et Jude (2) ont dosé le pouvoir agglutinant des sérums des sujets vaccinés par la méthode des vaccinations associées. Leurs recherches ont porté sur 238 sérums. Nous résumons leurs résultats dans le tableau suivant :

(1) Sté Biol., t. 94, 1926.

(2) Bul. de la Sté Méd. Mil. Franç., février 1936.

| Taux                   | I  | I  | I   | I   | I   | I   | I    | I    | I    |
|------------------------|----|----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|
| d'agglutination . . .  | 20 | 50 | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | 3200 | 3400 |
| Bacille d'Eberth . . . |    |    |     |     | 11  | 83  | 76   | 66   | 8    |
| Para A . . . . .       | 98 | 99 | 37  | 4   | 1   |     |      |      |      |
| Para B . . . . .       |    |    | 2   | 38  | 65  | 84  | 38   | 10   | 1    |

Ces résultats ne prouvent pas l'immunité acquise mais ils montrent que les taux d'agglutination obtenus à la suite des vaccinations associées sont tout à fait analogues à ceux que l'on constate chez des sujets vaccinés à l'aide du T.A.B. seul. Et ceci prouve que l'association des antigènes n'a aucune action défavorable sur le pouvoir immunisant du T.A.B. et d'autre part que ce n'est pas à son désavantage que s'est fait le renforcement d'action de l'anatoxine diphtérique.

### *L'immunité antitétanique à la suite des vaccinations associées*

Si l'on emploie pour les vaccinations associées le vaccin bi-anatoxique ou le vaccin triple antidiphtérique - antityphoparatyphique - antitétanique, on peut se demander si l'anatoxine tétanique se trouvera elle aussi renforcée comme les autres antigènes qui composent le vaccin. De nouveaux essais montrent qu'il en est bien de même.

Des sujets reçoivent à quinze jours d'intervalle

deux doses de chacune 2 cc. du mélange à parties égales d'anatoxine tétanique et de vaccin anti T.A.B. chauffé. Huit jours après la deuxième injection, on en fait une troisième de 2 cc. également.

Pendant ce temps, et avec les mêmes intervalles de temps, d'autres sujets reçoivent 2 cc. d'anatoxine seule.

Si les vaccins associés donnèrent une légère réaction locale, l'anatoxine seule, par contre, ne laissa aucune trace.

Un mois après la dernière injection on effectue une prise de sang chez chacun des sujets et l'on y dose l'anatoxine tétanique.

Les dosages donnèrent les résultats suivants :

A. — Sujets vaccinés avec les vaccins associés :

N° 1 : 1/50 d'unité antitoxique antitétanique.

N° 3 : 1/50    »                    »                    »

N° 3 : 1/30    »                    »                    »

B. — Sujets vaccinés par l'anatoxine seule :

N° 4 : 1/300 d'unité antitoxique antitétanique.

N° 5 : 1/200    »                    »                    »

Ainsi donc le titre moyen de sérums est de 1/40 d'unité antitoxique chez les sujets vaccinés par les vaccins associés. Par contre, le sérum de ceux qui

ont été vaccinés avec l'anatoxine tétanique seule ne titre en moyenne que  $1/250$  d'unité, bien que la dose d'anatoxine ait été plus forte.

Par la vaccination triple les résultats ne sont pas moins convaincants.

Sacquepée, Pilod et Jude (1) firent dans l'armée les doses de l'antitoxine tétanique, selon la méthode de Ramon, 1 mois, 10 mois, 11 à 13 mois après la dernière injection.

Huit jours après la dernière injection, sur 73 sérums dosés, 91,73 % contenaient une quantité d'antitoxine supérieure à  $1/3$  d'unité. Cinq contenaient  $1/10$  d'unité. Un seul ne contenait que  $1/300$  d'unité. Un mois après, sur 97 sérums dosés, 97,94 % dépassent  $1/30$  d'unité antitoxique.

Dix mois après, sur 83 sérums dosés, 96,40 % dépassent encore  $1/30$  d'unité.

Enfin, de 11 à 13 mois après la vaccination, 91,48 % dépassent  $1/30$  d'unité.

La proportion des taux antitoxiques égaux ou supérieurs à  $1/30$  d'unité varie de 97,94 % au bout d'un mois, à 91,48 % aux environs d'un an après la vaccination.

Parmi tous les sérums dosés il en est certains

(1) Bul. Acad. Méd., t. 116, n° 30.

qui présentent un pouvoir antitoxique élevé allant jusqu'à 30 unités antitoxiques.

\*  
\*\*

L'immunité antitétanique se montre très stable. Mais, comme on l'observe avec les autres immunités, la diminution du pouvoir antitoxique est perceptible vers le dixième mois et surtout du onzième au treizième. C'est à ce moment, c'est-à-dire vers la fin de la première année au plus tard, qu'il est utile de songer à faire une injection de rappel pour entretenir et accroître l'immunité.

Il n'existe pas de méthode analogue à la réaction de Schick pour contrôler l'immunité antitétanique. Mais en raisonnant par comparaison avec ce qui se passe chez le cheval, très sensible au tétanos, on peut admettre que 1/300 d'unité antitoxique peut protéger l'homme contre le tétanos. Nous avons vu que ce taux est atteint au plus tôt au bout du dixième mois et que les vaccinés sont préservés effectivement pour une longue durée.

Ramon et Zoeller ont prouvé d'une autre façon la valeur de la vaccination antitétanique en injectant des doses mortelles de toxine tétanique chez cinq sujets. Trois avaient été vaccinés par la mé-

thode des vaccinations associées et deux par l'anatoxine seule.

Huit jours après la dernière injection, un sujet neutralisait 10 doses mortelles. Les quatre autres neutralisaient de 2 à 10 doses mortelles. Un mois après, un sujet neutralisait 30 doses mortelles, deux, 20 doses. Mais les deux sujets vaccinés par l'anatoxine seule ne neutralisaient respectivement que 5 et 3 doses mortelles. Ils restent au-dessous de la moyenne et cependant ils furent vaccinés avec 2 cc. d'anatoxine alors que les trois autres n'en reçurent que 1 cc. 1/2.



Nous voyons que l'anatoxine tétanique n'a pas souffert de son mélange avec des antigènes étrangers.

En étudiant successivement les trois antigènes diphtérique, typhoparatyphique, tétanique, nous avons pu nous rendre compte que leur action du fait même de leur association se trouve renforcée. Ce renforcement de l'action antigénique est un immense avantage.

La simplification des opérations qui permet d'immuniser contre plusieurs maladies par une seule

série d'injections pourrait à elle seule faire préférer la méthode des vaccinations associées.

Mais cet avantage est de bien minime importance en regard de la qualité des immunités obtenues qui doit contribuer à donner à la méthode des vaccinations associées un essor mondial.



## ACCIDENTS DES VACCINATIONS ASSOCIÉES

Convaincus de l'efficacité de la méthode des vaccinations associées, nous n'avons envisagé jusqu'à présent que la possibilité de réactions locales ou générales plus ou moins violentes.

Nous avons rapporté ici les résultats obtenus quant à l'efficacité de cette méthode de vaccination, résultats d'ailleurs remarquables dans l'ensemble.

Nous voulons relater ici quelques accidents survenus à la suite des vaccinations associées. Ils sont extrêmement rares par rapport à la quantité considérable de vaccinations faites jusqu'à ce jour.

\*  
\* \*

Les accidents rapportés le plus fréquemment sont des accidents rénaux. Ces accidents étaient déjà connus lors des vaccinations antityphoparatyphiques. Plus tard Dufourt signala des cas d'atteintes rénales à la suite d'injection d'anatoxine diphtérique.

Meerseeman (1) rapporte treize cas d'accidents rénaux observés lors des vaccinations des nouvelles recrues.

Ces accidents sont cependant très rares et l'on peut évaluer leur fréquence à 1 pour mille. Dans les deux tiers des cas l'atteinte rénale se manifeste par de l'albuminurie légère accompagnée de sédiment urinaire contenant des cellules épithéliales desquamées, des hématies et parfois des cylindres granuleux et hématiques.

Il arrive bien souvent de n'observer seulement que de l'albuminurie. Tous les autres symptômes manquent ; il est alors bien difficile de parler de néphrite.

Les fonctions excrétrices sont très rarement troublées ; pour sa part, Meersseman n'a jamais observé de rétention chlorurée. Sur vingt-sept cas observés, un seul sujet présentait en même temps une néphrite hématurique et cylindrurique. Le taux d'urée sanguine variait entre 0 gr. 45 et 0 gr. 54.

Les signes rénaux avec une température plus ou moins élevée, accompagnée de malaise, courbature et parfois de la lombalgie, traduisent la souffrance du parenchyme rénal. Le début est marqué par de

(1) Sté de Méd. Mil. Franç., oct. 1937.

l'oligurie. Dans d'autres cas on n'observe que de l'anurie sans aucun autre signe rénal.

L'évolution de l'affection se fait en général rapidement et tout rentre dans l'ordre en quelques jours. Parfois la *restitutio ad integrum* est plus lente. Dans quatre cas sur vingt-sept Meersseman a pu observer pendant plusieurs semaines une hématurie microscopique. Devant ces atteintes rénales, il était légitime de rechercher dans les antécédents une affection qui eût permis de les expliquer. Mais très souvent l'anamnèse, aussi loin qu'elle fut poussée, n'apportait aucun renseignement utile.

Parfois certains sujets, au moment de leur incorporation, présentaient une albuminurie légère, qu'il était impossible de retrouver au moment de la vaccination. Chez d'autres, on pouvait découvrir dans les antécédents des hématuries passagères ou des scarlatines. Mais dans de nombreux cas rien ne permettait de prévoir une néphrite post-vaccinale.

C'est ainsi que récemment Boide et Simonin (1) rapportaient une observation montrant comment une néphrite peut survenir inopinément chez un sujet sain. Il s'agit d'un jeune élève officier de réserve de 23 ans qui reçoit une première injection de vaccin triple qui ne provoque que les réactions locales

(1) Sté Méd. Mil. Franç., déc. 1937.

et générales habituelles, lorsque 48 heures après il est atteint d'une hématurie franche, non douloureuse, qui s'arrête spontanément. Le vacciné n'accorde d'ailleurs aucune importance à cette hématurie disparue si rapidement.

Quinze jours après on effectue une analyse d'urine qui se révèle négative et devant ce résultat on procède à la deuxième injection. Quarante-huit heures après nouvelle hématurie que le sujet n'accuse pas plus que la première. Ce n'est qu'au moment de la troisième injection qu'il parle de ces accidents. Il est alors dispensé de la troisième injection. Il est alors bien portant et n'accuse aucun trouble.

Environ un mois et demi après, il est atteint d'une angine bénigne. La température est à 38°5 quand brusquement survient une hématurie qui disparaît pour réapparaître à nouveau à l'occasion d'une nouvelle poussée fébrile à 39°4. Elle disparaît en cinq jours, mais les urines contiennent toujours quelques cellules épithéliales, des hématies, des cylindres granuleux. L'urine contient 5 centigrammes d'albumine. Les urines sont stériles. Le taux de l'urée monte à 0 gr. 98.

Quelques jours après, l'albuminurie disparaît. On trouve encore dans le culot de centrifugation urinaire quelques cellules et quelques polynucléai-

res, mais pas d'hématies ni de cylindres. L'urée tombe à 0,26 puis 0,38. La malade entre en voie de guérison.

Il n'y a pas de doute que l'hématurie soit due à la vaccination. Mais si elle a été fugace, le vaccin n'en a pas moins laissé subsister un rein fragile. Et c'est pourquoi, à la suite de deux épisodes pharyngés infectieux, on peut observer des signes plus graves de néphrite. Cette néphrite évolue cependant dans un délai assez court vers la guérison totale.

Et cependant la vaccination avait été faite après des examens d'urine régulièrement pratiqués et rien ne permettait de prévoir cet accident. Mais si le sujet avait avoué la première hématurie, la vaccination aurait été suspendue et la fragilité rénale, si petite soit-elle, n'aurait pas été mise à une seconde épreuve et il est probable que dans la suite une angine banale aurait évolué sans complication.

Lors de ces accidents, il est impossible de savoir quel antigène en est la cause. Quoi qu'il en soit la bénignité est la règle. La guérison se fait en quelques jours. Parfois elle est plus longue à survenir et ces cas font la transition avec ceux dans lesquels l'albuminurie et les lésions de l'épithélium urinaire persistent assez longtemps pour permettre de parler de néphrite.

Si l'examen de l'urine décèle la présence d'al-

bumine on se gardera de faire la vaccination ou de la continuer si l'albuminurie a été constatée en cours de vaccination.

Peut-être pourra-t-on reprocher à cette façon de voir d'étendre un peu trop le champ des contre-indications. Le but de la vaccination est l'obtention d'une immunité collective qui ne saurait être compromise gravement du fait de quelques individualités demeurées réceptives.

L'examen rénal doit être très sérieux. Il faut rechercher soigneusement dans les antécédents tout ce qui peut faire suspecter une fragilité de ce côté et toute atteinte avérée formulera une contre-indication stricte à la vaccination.

\*  
\* \*

Les accidents rénaux ne sont pas les seuls observés à la suite des vaccinations associées. Les accidents hépatiques sont moins connus et passent souvent inaperçus. Ils se manifestent cliniquement par l'apparition d'un subictère, rarement d'un ictère franc, qui disparaît en 24 à 48 heures. Il s'accompagne d'élévation thermique, de nausées, de vomissements. La palpation et la percussion ne permettent pas de déceler une augmentation de volume du foie. Parfois la palpation profonde réveille une lé-

gère douleur sous-hépatique. La rétention pigmentaire varie le plus ordinairement entre 1 à 3 unités van den Bergh.

L'urobiline est légèrement augmentée.

Les accidents hépatiques s'observent chez des sujets ayant commis des fautes d'hygiène alimentaire ou chez lesquels l'hérédité hépatique est lourde, mais par ailleurs très normaux. Chez d'autres on retrouve dans les antécédents des accidents biliaires plus ou moins nets, des abcès du foie, des insuffisances hépatiques, etc.

| \*  
\* \*

Les accidents dont nous venons de parler sont les plus fréquemment observés, bien que très rares.

On a rapporté encore des observations d'hémorragies intestinales.

En particulier, Accoyer et Boron (1) en ont rapporté une observation faite dans l'armée à la suite de vaccination associée triple.

Lors de la première injection on n'observe rien d'anormal, mais au cours de la seconde apparaît une réaction fébrile intense, accompagnée de vomissement et de diarrhée. Le lendemain le malade

(1) Sté Méd. Mil. Franç., juillet 1937.

a une selle de sang noirâtre. Il est envoyé à l'infirmierie. A ce moment la température est de 38°8. Avant d'être envoyé d'urgence à l'hôpital le malade a encore une dizaine d'émissions sanguines. Il arrive à l'hôpital vers minuit ; il est pâle avec tendances syncopales, gêne de la respiration, inquiétude. Le pouls bat à 110 ; la tension artérielle est de 11,5-7. On institue aussitôt un traitement anti-hémorragique. Les hémorragies cessent, la température tombe en quarante-huit heures ; l'amélioration se fait rapidement. L'examen ultérieur ne permet de donner aucune explication à cet accident post-vaccinal. On trouve seulement un sujet présentant un dérèglement vago-sympathique.

A la suite de cette observation Raymond (1) rapporte trois observations d'hémorragie intestinale et cet auteur dit qu'il a trouvé dans les antécédents des trois sujets examinés une injection de sérum antitétanique, un ou deux ans avant la vaccination. On pourrait penser, dit-il, que ces injections antérieures auraient pu créer un état d'allergie susceptible de favoriser la perturbation neuro-végétative déclenchée par un antigène de nature différente. Mais en discutant ces observations Meersse-

(1) Sté Méd. Mil. Franç., nov. 1937.

man fait remarquer qu'il est difficile de comprendre comment un sérum pourrait sensibiliser un antigène vaccinal.

Il ne s'agit dans ces cas que de simples coïncidences ; et l'étiologie de ces hémorragies doit être attribuée à une autre cause que la vaccination. De toute façon une injection antérieure de sérum ne contre-indique jamais le vaccin.

\*  
\* \*

On a rapporté aussi, survenant à la suite de vaccinations associées, de nombreux accidents cutanés, les plus divers.

Ferrabouc, Paraire et Pellerat (2) rapportent un cas d'urticaire consécutive à une vaccination triple :

Trois jours après la deuxième injection, le sujet se plaint de prurit localisé au thorax et aux cuisses, puis deux ou trois jours après apparaît une éruption accompagnée de courbature et de nausées. La température est à 38°. L'éruption s'étend sur à peu près tout le corps, respectant la face, les mains, les jambes et les pieds. Le prurit s'est calmé dès que l'éruption a atteint son développement maximum.

Dans les antécédents de ce sujet les auteurs ont

(2) Id., juillet 1937.

relevé une urticaire de cause inconnue à l'âge de douze ans. A dix-huit ans éclata un épisode digestif en rapport avec une congestion hépatique, avec gros foie, vomissements, ictère, et qui dura un mois environ.

D'autre part, chez ce sujet, ils purent constater l'existence de troubles digestifs (digestions lentes, états nauséux fréquents, constipation habituelle) et un état vago-tonique ; le réflexe oculocardiaque ralentissait le pouls de 24 pulsations à la minute.

Andrieu (1) rapporte une observation d'érythrodermie. Deux jours après la deuxième injection s'installe un prurit violent des membres inférieurs ; le lendemain le prurit s'étend aux cuisses et à l'abdomen puis le troisième jour aux membres supérieurs.

Il n'est pas question d'attribuer cette érythrodermie à un facteur toxique puisque d'autres individus avaient été vaccinés avec le contenu de la même ampoule.

Ce n'est pas non plus un phénomène de choc anaphylactique dont les symptômes sont immédiats.

Il s'agit d'un phénomène d'intolérance dû à une sensibilité toute particulière du sujet. Les accidents

(1) Bul. Sté Méd. Mil. Franç., fév. 1936.

ont en effet disparu par un désensibilisant non spécifique, en l'occurrence de l'hypobromite de soude.

En plus de ces accidents rarissimes on a signalé des cas d'herpès, le plus souvent labial, d'érythème polymorphe papulo-bulleux, scarlatiniforme, de psoriasis, d'eczéma, de réactions articulaires.

\*  
\* \*

Les accidents survenant à la suite des vaccinations associées sont imprévisibles et aucune thérapeutique prophylactique ne pourrait les empêcher.

Cependant, certains accidents qui peuvent se comparer à un accident de choc peuvent être évités ou tout au moins réduits à des proportions moindres par l'administration d'adrénaline par voie buccale.

Debré et Bonnet (1) ont publié plusieurs observations d'accidents violents à la suite de vaccination ou de revaccination antityphoparatyphique, et surtout l'une dans laquelle le malade était en état de mort imminente. A la suite d'administration d'adrénaline le symptôme le plus grave, l'effondrement massif de la pression artérielle, disparut en quelques jours.

Cette thérapeutique peut s'appliquer également

(1) Mouvement Sanitaire, mai 1937, n° 157.

aux vaccinations associées. La chute de la pression artérielle est toujours une surprise. Le mécanisme du choc nous échappe, et lorsqu'il se produit il est préférable de ne pas pousser la vaccination plus loin.

Peut-être que dans la vaccination associée le vaccin T.A.B. est seul à mettre en cause. On ne saurait le dire.

On ne saurait trop recommander au praticien d'avoir toujours, lors des vaccinations, de l'adrénaline à sa disposition pour pouvoir l'utiliser rapidement le cas échéant.

Il faudra attirer l'attention de l'entourage sur la possibilité d'une telle réaction post-vaccinale et sur l'urgence de la signaler au médecin dès qu'elle se produit.

\*  
\* \*

Après avoir exposé tous ces accidents, nous ne voudrions pas que l'on puisse en tirer des conclusions inopportunes qui pourraient faire hésiter à utiliser la méthode des vaccinations associées.

Depuis plus de dix ans cette méthode a fait ses preuves et l'on ne saurait douter de ses bienfaits. Il faut simplement savoir qu'elle n'est pas complètement inoffensive, ce qui n'enlève rien à ses qualités.

## CONCLUSION

Nous possédons actuellement dans la méthode des vaccinations associées le procédé de choix qui synthétise les progrès réalisés depuis treize ans par les vaccins anatoxiques.

Elle se caractérise par sa simplicité qui permet d'effectuer plusieurs immunisations en une seule série d'opérations, et cela dans les meilleures conditions de commodité.

Elle se caractérise encore et surtout par une amélioration technique due à la production d'immunités mutuellement renforcées et avec, par conséquent, des chances de succès accrues.

Ces avantages permettent de considérer la méthode des vaccinations associées comme la meilleure et venue à point pour réaliser la prophylaxie simultanée de plusieurs maladies parmi les plus redoutables. La mise en évidence de l'anatoxine staphylococcique permettra sans doute avant peu de nouvelles combinaisons.

Les expériences chez les animaux et les essais

chez l'homme montrent que cette anatoxine peut, par l'immunité antitoxique qu'elle engendre, préserver les organismes contre les infections staphylococciques.

Dans des recherches actuellement poursuivies chez l'homme, l'anatoxine a été ajoutée aux vaccins associés : anatoxines tétanique et diphtérique, vaccin T.A.B., ce qui porte en réalité à six le nombre des antigènes.

D'un autre côté, on peut envisager chez l'enfant la pratique de la vaccination associée dont nous venons de parler avec, en plus, l'adjonction de vaccin anticoquelucheux.

Vu : *Le Doyen,*  
TIEFFENBAU.

Vu : *Le Président,*  
L. TANON.

Vu et permis d'imprimer  
*Le Recteur de l'Académie de Paris*  
G. ROUSSY

## BIBLIOGRAPHIE

### VACCINS ASSOCIÉS

(*Travaux récents*)

*H. Accoyer et R. Boron.* — Hémorragie intestinale à la suite d'une injection de vaccin associé triple (Bull. Société de Méd. Milit. française, juillet 1937):

*O. Crouzon, G. Loiseau et A. Laffaille.* — Prophylaxie des infections typhoïdiques et de diphtérie par la vaccination associée dans le personnel des hôpitaux de Paris. Insuffisance de la rhino-vaccination antidiphtérique (Bulletin de l'Acad. de Méd., n° 8, séance du 21 fév. 1933, p. 236).

*Didier-Hesse.* — Pourquoi et comment pratiquer les vaccinations mixtes ? (L'Hôpital, février 1936).

*Doche.* — Au sujet de la vaccination antitétanique systématique associée à la vaccination antidiph-

térique chez les enfants (Gaz. Hebd. Sc. Méd. Bordeaux, n° 8, 24 février 1935).

*M. Dopter.* — La vaccination associée (antityphoparatyphoïdique et antidiphtérique) (Ann. de l'Institut Pasteur, n° 4, avril 1933, 446-503).

*G. Dreyfus-Sée.* — Rapport sur les vaccinations associées chez l'enfant (La Pédiatrie Pratique, n° 4, 15 avril 1936).

*R. Fasquelle, Saint-Yves, Ménard.* — Les vaccinations associées contre diphtérie, tétanos et fièvres typhoïdes (Le Concours Médical, n° 28, 11 juillet 1937).

*J. Fricker et L. Ferrabouc.* — La pratique de la vaccination associée antityphoparatyphique diphtérique (Presse Médicale, n° 44, 1<sup>er</sup> juin 1932).

*Paul Giraud.* — La vaccination associée typho-diphtérique chez l'enfant (Arch. de Méd. Gén. et Colon., n° 4, 1934).

— La vaccination associée typho-diphtérique chez l'enfant (C.R. séance de la Soc. de Méd. de Marseille, 14 avril 1934, in : Arch. de Méd. Gén. et Colon., n° 7, 1934).

*Didier Hesse.* — Pourquoi et comment pratiquer les vaccinations mixtes (Assoc. Méd., n° 3, mars 1936).

*Loiseau et Laffaille.* — Vaccinations associées contre les infections typhoïdes et la diphtérie, chez les adultes, 1926-1936 (*La Presse Méd.*, n° 98, 5 déc. 1936).

*A. Peloquin et P.-E.-A. Frejaville.* — Contribution à l'étude des résultats de la vaccination associée antityphoparatyphoïdique et antidiphtérique (*Arch. Méd. et Pharm. Milit.*, n° 2, août-septembre 1932).

*M. Pilod et A. Jude.* — Recherches sur l'immunité antidiphtérique chez les adultes soumis à la vaccination associée triple antityphoparatyphoïdique-antidiphtérique-antitétanique (*Bull. Acad. de Méd.*, séance du 26 mai 1936, n° 20, mai 1936).

*G. Ramon.* — La vaccination antidiphtérique et la vaccination antitétanique au moyen des anatoxines spécifiques et les vaccinations associées dans la pratique (*Rev. de Microbiologie appliquée*, mars-avril 1935, n° 5).

— Technique et indications des vaccinations associées (*Le Concours Médical*, 5 janvier 1936).

— Les vaccinations associées. Bases de la méthode. Résultats. Indications pratiques (*Rev. de Pathologie comparée et d'Hygiène générale*, n° 477, juin 1936).

— Les vaccinations associées. Etude théorique. Ré-

- sultats d'ensemble. Indications pratiques (Rev. d'Immunol, t. II, n° 5, sept. 1936, p. 415-436).
- Les vaccinations associées (Ann. de Médecine, n° 3, t. 42, oct. 1937).
  - Les vaccinations associées (J. de Sc. Méd. de Lille, n° 39, sept. 1936).
  - Les anatoxines diphtérique, tétanique, staphylococcique dans leurs applications. Les vaccinations associées. Renseignements pratiques (L'Echo Médical du Nord, n° 22, 31 mai 1936).
- L. Tanon.* — Sur la vaccination mixte (antityphoïdique et antidiphtérique) des étudiants en médecine (Bull. de l'Académie de Méd., séance du 9 mars 1937, n° 10).
- G. Ramon et Djourichitch.* — Les vaccinations associées ; recherches expérimentales et applications cliniques (Journal Médical français, n° 10, oct. 1934, p. 348).
- Recherches expérimentales sur les « vaccinations associées » (Comptes rendus des séances des Soc. de Biologie, t. CXIII, 1933, n° 26).
  - Recherches expérimentales sur les vaccinations associées (Ann. de l'Inst. Pasteur, 1933).
  - Recherches expérimentales sur les « vaccinations associées » (Annales de l'Institut Pasteur, n° 4, oct. 1933).

*E. Sacquepée, M. Pilod et A. Jude.* — L'immunité antitétanique et l'immunité antityphoparatyphoïdique chez l'enfant soumis à la vaccination associée triple antityphoparatyphoïdique, antidiphthérique et antitétanique (Bull. de l'Acad. de Méd., t. 116, n° 30, séance du 13 octobre 1936).

VACCINOTHÉRAPIE ASSOCIÉE

(*Accidents*)

*M.-G. Andrieu.* — Un cas d'érythrodermie consécutive à une vaccination associée (antityphoparatyphoïdique-antidiphthérique (Société Méd. Militaire Française, février 1936).

*Henri, W. Guilleman et Passa.* — Les réactions vaccinales bénignes au cours des vaccinations associées (étude clinique) (Soc. de Méd. Milit. Franç., n° 2, fév. 1935).

*Meersseman.* — A propos des contre-indications rénales de la vaccination associée antidiphthérique et antityphoparatyphique (Société de Méd. Milit. Franç. comm. séance du 12 juillet 1934, n° 7, juillet 1934).





